

Année 1935

N°

THÈSE 600

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Rothéa Pierre Marie Constant

né à Vézelize (Meurthe-et-Moselle) le 16 Décembre 1905

L'Alpha-Dinitrophénol
1=2=4

Accélérateur des combustions cellulaires

Président : M. M. Lœper, Professeur

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Rothéa Pierre Marie Constant

né à Vézelize (Meurthe-et-Moselle) le 16 Décembre 1905

L'Alpha-Dinitrophénol
1=2=4
Accélérateur des combustions cellulaires

Président: M. M. Lœper, Professeur

LE DOYEN. . . G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

ROUVIÈRE
Léon BINET
STROHL
DESGREZ
Robert DEBRÉ
BRUMPT
BAUDOUIN
CHEVASSU
ROUSSY
CHAMPY
TIFFENEAU
HARVIER
TANON
BALTHAZARD
LAIGNEL-LAVASTINE
FIESSINGER
Maurice VILLARET
CARNOT
CLERC
Marcel LABBÉ
LOEPER
LEREBoullet
NOBÉCOURT

H. CLAUDE
GOUGEROT
GUILLAIN
LEMIERRE
CUNÉO
GOSSET
GRÉGOIRE
LENORMANT
TERRIEN
MARION
BRINDEAU
COUVELAIRE
JEANNIN
PROUST
OMBRÉDANNE
RATHERY
LEMAITRE
Pierre DUVAL
SERGENT
BEZANÇON
MATHIEU
HOVELACQUE
MOCQUOT
MULON
OLIVIER
VERNE

Anatomie
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale ...
Pathologie médicale et générale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...
Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance ..
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies
de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Cliniques des maladies du système nerveux ...
Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la Tuberculose
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte

Professeurs sans chaire

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD Henri..Pathologie médicale
 BERNARD Etienne Pathologie médicale
 BOULINPathologie médicale
 BULLIARDHistologie
 CATHALAPathologie médicale
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale
 DOGNONPhysique
 FEYUrologie
 GALLIARDParasitologie
 GASTINELBactériologie
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale
 GAYETPhysiologie
 GIROUDHistologie
 HAGUENAUPathologie médicale
 HALPHENOto-rhino-laryngologie
 HAZARDPharmacologie
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène
 JUSTIN-BESANÇON Hydrologie.
 LABBÉ (Henri)..Chimie biologique
 LACOMMEObstétrique
 LANTUÉJOUL ..Obstétrique

MM.

LAROCHE (Guy)Pathologie médicale
 LEMAIREPathologie expérimentale
 LEVEUFPathologie chirurgicale
 Mlle J. LÉVY ...Pharmacologie
 LÉVY-VALENSI Neurologie et
 psychiatrie
 MOREAUPathologie médicale
 MOULONGUET .Pathologie chirurgicale
 MOUQUINPathologie médicale
 OBERLINGAnatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie
 chirurgicale
 PIÉDELIÈVRE ..Médecine légale
 PORTESObstétrique
 RICHELPhysiologie
 SANNIÉChimie biologique
 SÈNÈQUEPathologie chirurgicale
 TROISIERPathologie expérimentale
 TURPINPathologie médicale
 VIGNESObstétrique
 WILMOTHPathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale
 BUSQUETPharmacologie
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUXAnatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE ..		BROCO	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON BEAU-PERE

LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL GEORGES MARTINET

In memoriam.

A MON PERE

LE PHARMACIEN COLONEL FRANTZ ROTHEA

Officier de la Légion d'honneur

Licencié es Sciences

Membre de la Société de Pharmacie de Paris

Qui a contribué à notre travail par
ses conseils éclairés. En témoignage de
notre très affectueuse reconnaissance.

A MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MA BELLE-MERE

En témoignage de notre profonde affection.

A MA FEMME

A MON FRERE, LE DOCTEUR FRANÇOIS ROTHEA

A MA SŒUR

A MES BEAUX-FRERES

A MES BELLES-SŒURS

A MES NIECES

Meis et Amicis.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE M. LE PROFESSEUR LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique médicale

à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des hôpitaux

Commandeur de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur de vouloir bien accepter la présidence de cette thèse, nous lui exprimons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. RAVINA

Médecin des hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, en hommage de profonde grati-
tude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR METZGER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Accoucheur de l'Hôpital Bichat

Chevalier de la Légion d'honneur

Témoignage de respectueux dévouement et de reconnaissance pour l'enseignement clinique et pratique qu'il nous a toujours prodigué.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur d'hygiène et de clinique de la première enfance

à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hospice des Enfants assistés

Officier de la Légion d'honneur

Respectueux hommage de reconnaissance pour les soins excellents et dévoués qu'il nous a donnés au cours d'une grave maladie.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

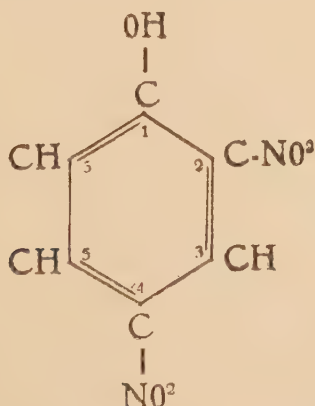
LE 2.4. DINITROPHENOL

CHAPITRE I

APERÇU CHIMIQUE

La théorie prévoit six dinitrophénols qui tous sont connus. Ce sont : le 2.3. dinitrophénol, le 2.4. dinitrophénol, le 2.5. (ou 3.6.) dinitrophénol, le 2.6. dinitrophénol, le 3.4. dinitrophénol, et le 3.5. dinitrophénol.

Le 2.4. dinitrophénol est celui dont les applications dans l'industrie ont été les plus nombreuses et qui a été récemment introduit en thérapeutique. Il a pour formule :



Il est constitué par des cristaux jaune clair, ou des paillettes jaune brun, douées d'un pouvoir colorant comparable à celui de l'acide picrique ; son point de fusion est de 114°. Il diffère sensiblement par ce point de fusion du 2.6. ou B dinitrophénol qui fond à 64° et du 2.3. dinitrophénol fusible à 144°.

Sa densité est de 1,683. Il est soluble dans 21 parties d'eau bouillante, dans 197 parties d'eau à 18° et dans 7260 parties d'eau à 0°.

100 parties d'alcool méthylique en dissolvent 6,13 parties à 19°5.

100 parties d'alcool éthylique en dissolvent 3,9 parties à 19°5.

Il est très soluble dans l'alcool bouillant, l'éther éthylique, le benzène, le chloroforme, l'éther acétique et l'éther de pétrole. Il est également soluble dans l'acide sulfurique en donnant une combinaison incolore.

Le dinitrophénol, dont l'atome d'hydrogène du groupement phénol OH est nettement acide, fournit avec les bases des sels cristallisés. Les sels alcalins sont très solubles dans l'eau et l'alcool faible, insolubles dans l'éther, le benzène et l'éther de pétrole. Les sels des métaux lourds sont ou insolubles, ou très peu solubles dans l'eau.

Les réducteurs faibles (hydrogène sulfuré, sulfures alcalins, hydrosulfites, glucose, etc.) transforment le dinitrophénol en amino 2-nitro 4-phénol, en amino 4-nitro 2-phénol et en produits plus complexes (azoxyque, azoïques, etc.). Les réducteurs comme le protochlorure d'étain en solution concentrée ou la poudre de zinc en présence d'acide sulfurique le transforment en diamino-phénol.

Une solution de dinitrophénol additionnée de cyanure de potassium et portée à l'ébullition se colore en rose.

Le 1.4. diphenyl - 3.5 endoanilo-déhydrotiazol, appelé plus simplement « nitron », fournit avec le dinitrophénol un précipité jaune d'or, insoluble dans l'eau, lorsque le milieu est neutre.

Pour préparer ce corps on peut nitrer directement le phénol par l'acide nitrique ou les nitrates en présence d'acide sulfurique, mais le rendement dans ce cas est au plus de 75 % (1).

Pratiquement le dinitrophénol se prépare à partir du 1. chloro - 2.4 dinitrobenzène et l'on obtient sensiblement un rendement théorique.

D'après le procédé Fierz on chauffe à 90° en agitant, un mélange de 120 gr. d'eau et de 70 gr. de chlorodinitrobenzène ; au bout de 2 heures on ajoute 108 gr. de lessive de soude à 35 %. Lorsqu'une prise d'essai se montre complètement soluble dans

(1) Marqueyrol et Loriette. Bull. Soc. chim. France (4) 25. p. 375.

l'eau, on arrête la réaction et on précipite le dinitrophénol par un acide ; on le recueille, on le lave et on le sèche.

D'après les travaux de Wolffenstein et Böters (1), on obtient également le dinitrophénol en faisant réagir l'acide nitrique sur le benzène en présence de nitrate mercurique. Dans cette réaction il se forme en même temps de l'acide picrique ou 2.4.6. trinitrophénol.

Les usages industriels du dinitrophénol sont principalement la préparation de colorants soufrés dont le noir de soufre. Il sert aussi de point de départ pour la préparation du nitroaminophénol et du diaminophénol. Enfin il est très employé dans les poudreries.

Depuis quelques années on utilise comme anticryptogamiques et insecticides, comme conservateur du bois etc., un certain nombre de matières colorantes, et parmi elles des composés organiques jaunes dénommés « colorants ». L'un de ces composés est le sel alcalin du dinitro-ortho-crésol, donnant une solution aqueuse jaune. En Allemagne on a préconisé pour des usages identiques le dinitrophénol 1.2.4.

Enfin, depuis deux ans, le dinitrophénol 1.2.4. est largement utilisé en thérapeutique, tant en Europe qu'en Amérique, comme accélérateur des combustions cellulaires, dans le traitement de l'obésité et des ralentissements de la nutrition.

(1) Berichte 46. p. 588.

TOXICOLOGIE DU 2.4. DINITROPHENOL

Certaines usines chimiques, tant françaises qu'étrangères, notamment les usines de matières colorantes et les poudreries, fabriquent depuis de nombreuses années les composés nitrés du phénol et notamment l'acide picrique. Or avant la guerre la littérature médicale ou toxicologique ne relate aucun accident survenu chez les ouvriers manipulant ces produits, et on en déduisait que la toxicité des phénols nitrés devait être relativement minime.

Lorsque pendant la guerre s'intensifia la fabrication du dinitrophénol, on nota parmi les ouvriers chargés de la fabrication et de la manipulation du produit toute une gamme d'accidents, aboutissant parfois à la mort. On incrimina au début, comme cause de ces accidents, certaines impuretés qui découlaient du mode de préparation et qui accompagnaient le dinitrophénol. Devant le nombre toujours croissant des intoxications et la gravité toujours accrue des accidents, il fut même question d'interrompre la fabrication du dinitrophénol. Cependant, ce produit ayant été jugé indispensable à la défense nationale, le gouvernement nomma une commission d'enquête, présidée par M. Vieille, avec mission de rechercher les causes des accidents constatés et les moyens d'y remédier. Les conclusions de cette commission furent qu'aucune des impuretés ne présentait une toxicité suffisante pour expliquer la gravité des empoisonnements ou de leurs symptômes ; que par contre tous les dinitrophénols industriels se montraient toxiques, quel que fut leur mode de préparation. Celui-ci se limitait alors à la nitration directe du chlorobenzène, soit par un mélange d'acide sulfurique et d'acide nitrique, d'où formation de dinitrochlorobenzène qui traité par la soude caustique donne le dinitrophénate de sodium, qui lui-même traité par l'acide chlorhydrique fournit le dinitrophénol ; soit en remplaçant l'acide nitrique par les nitrates. Plus de 50 échantillons ainsi fabriqués, tous plus ou moins impurs et souvent mélangés de mononitrophénol, se sont montrés toxiques.

Tous les chiens et tous les lapins qui recevaient une injection sous-cutanée d'une solution ou d'une suspension de dinitrophénol industriel, à une dose supérieure à 0 gr. 05 par kilog. d'animal, mouraient dans l'heure ou les heures qui suivent l'injection, en présentant toujours les mêmes symptômes.

Lors de l'étude sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. on ignorait d'autres poisons hyperthermisants du même type. Depuis, C. Heymans a étudié l'intoxication par le bleu de méthylène et par le dinitro- α -naphтол, qui paraissent agir de façon analogue. Rappelons que la constitution chimique du bleu de méthylène n'offre aucune analogie avec les composés aromatiques nitrés. Le bleu de méthylène ou bleu de phénylène qui dérive du violet de Lauth ou thionine est un chlorhydrate de tétraméthyl-thionine ou chlorure de tétraméthylamidodiphenthiazinium auquel on attribue la formule développée suivante :



Le bleu de méthylène est toxique pour les mammifères. Chez l'homme, Calliard a signalé des troubles à partir de 0 gr. 10 (malaises, nausées, céphalalgie) ; 0 gr. 20 peuvent provoquer de l'albuminurie ; entre 0 gr. 40 et 0 gr. 60 on observe une série de troubles graves : vertiges, gastralgies, nausées, vomissements, mictions fréquentes, diarrhée, albuminurie, palpitations, arythmie, etc. (1).

TOXICITE SUIVANT LA VOIE D'INTRODUCTION

Henri Magne, André Mayer et Lucien Plantefol (2) ont étudié sur les chiens et les lapins les phénomènes d'intoxication, par les diverses voies d'introduction du dinitrophénol, intrapéritonale, intratrachéale et ingestion à la sonde.

Pour solubiliser le dinitrophénol on peut soit le dissoudre au préalable dans l'éther puis l'étendre d'huile, évaporer ensuite l'éther au bain de sable ; soit par addition de soude, le trans-

(1) Remèdes Galmiques (Laboratoire Dausse) p. 495.

(2) Annales de Physiologie n° 1. 1932.

qu'on a eu soin de leur administrer auparavant pendant 1, 2 ou 3 jours la moitié ou les trois quarts de cette dose. Ainsi un chien de 24 k. 500 reçoit par kilog. d'animal pendant 4 jours une dose de 0 gr. 005 de dinitrophénol, pendant 13 jours une dose de 0,0075, pendant 14 jours 0 gr. 01, pendant 8 jours 0 gr. 015, pendant 4 jours 0 gr. 02 et 1 jour 0 gr. 025, soit pendant 44 jours un total de 0 gr. 482 par kilog. Cet animal, mort le 44^e jour, ne présenta aucune réaction, sauf les 3 derniers jours, où il manifesta de la polypnée avec température de 42°.

La durée possible de l'intoxication répétée paraît être très longue chez un animal mithridatisé. Ainsi un chien de 6 k. 500 ayant été injecté 1 jour avec une dose de 0 gr. 0075 par kilo d'animal, a pu recevoir journellement pendant 41 jours une dose de 0 gr. 01 par kilo, sans présenter aucune réaction. Il est probable que l'expérience eût pu être continuée beaucoup plus longtemps sans l'apparition d'un abcès provoqué par les injections et qui en a déterminé l'interruption.

INTOXICATION PAR DOSES REPETEES DE DINITROPHENOL.

ACTION DE MASSE ET DE CONCENTRATION DU TOXIQUE

Lorsqu'à un animal mithridatisé on fait ingérer ou que l'on injecte, pendant une longue durée, une dose quotidienne de dinitrophénol qui ne dépasse pas de beaucoup la dose toxique, l'animal résiste pendant un laps de temps fort long mais non encore déterminé. Tandis que lorsque la dose est augmentée brusquement, ou lorsque cette augmentation se fait de façon régulière par paliers, l'animal succombe toujours lorsqu'on arrive à une certaine concentration. Et, fait remarquable, la quantité totale du toxique injecté est alors bien inférieure à celle amenant la mort de l'animal lorsqu'on se contente d'une même dose quotidienne.

Il semble donc que la mort n'est pas due à l'accumulation d'une quantité aliquote de dinitrophénol, mais qu'elle survient au contraire par l'introduction dans l'organisme d'une certaine masse ou concentration du toxique. Des recherches de laboratoire ont d'ailleurs démontré que le dinitrophénol est complètement éliminé de l'organisme en trois jours. La concentration maxima ainsi atteinte par les expérimentateurs est de 0 gr. 035 par kilo, soit trois fois la dose mortelle pour un animal neuf.

Au fait de l'accoutumance nous pouvons rattacher celui de la résistance naturelle qui s'observe parfois aussi bien chez les animaux que chez les individus. Ainsi un chien qui avait résisté à une dose de 0 gr. 015 injectée une première fois, résista encore trois mois après, à la même dose. On lui injecta ensuite des doses croissantes et il a succombé lorsque la dose de 0 gr. 025 fut atteinte.

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION CHRONIQUE CHEZ LES ANIMAUX

Voyons maintenant quels sont les symptômes qui se manifestent chez les animaux auxquels on injecte journellement des doses de dinitrophénol égales ou supérieures à celles qui sont mortelles pour un animal neuf.

On peut classer ces animaux en trois groupes :

1° un groupe comprenant les animaux présentant tous les jours les mêmes symptômes que ceux observés chez les animaux ayant reçu une dose mortelle, c'est-à-dire : vomissements, polypnée et élévation de température.

2° Un second groupe est celui des animaux qui au début ne manifestent aucun symptôme, mais qui ont de la polypnée et de l'hyperthermie quand la dose administrée devient trop forte.

3° Un troisième groupe, le plus nombreux parmi les chiens, est celui qui ne présente à aucun moment les symptômes caractéristiques de l'intoxication par le dinitrophénol 1.2.4. mais qui succombe avec les manifestations de l'intoxication par les mononitrophénols ou les nitrotoluols, c'est-à-dire dans un état de torpeur accentué.

Donc chez les animaux accoutumés, la mort peut survenir sans que ne se soient manifestés les symptômes caractéristiques de l'intoxication.

INTOXICATION PAR L' α DINITROPHENOL CHEZ L'HOMME

Chez l'homme les symptômes de l'intoxication suraiguë tels qu'ils ont pu être constatés au cours des trois seuls accidents mortels survenus aux Etats-Unis par suite d'erreurs de dosage, sont identiques à ceux de l'intoxication expérimentale (1).

(1) M. F. E. Poole et R. B. Haining (The Journ. of the Americ. med. Assoc.) 7 avril 1934. M. L. Tainter et D. A. Wood (Ibidem).

L'homme peut ressentir des malaises prémonitoires et avoir parfois des troubles digestifs durant plusieurs heures ou plusieurs jours. Cependant il est généralement pris d'un malaise subit se manifestant par de l'adynamie. Sa face est parfois cyanosée. Sa respiration s'accélère, devient douloureuse, il a la sensation d'une constriction à la base de la poitrine. Alors surviennent des sueurs pouvant devenir profuses. L'homme est alors agité, sa soif est ardente ; puis la température monte progressivement et peut atteindre 43°. A ce moment, il entre dans le coma et meurt quelques heures après le début de la crise. *Il y a aussitôt rigidité cadavérique.* Dans l'un des trois cas mortels rapportés par les Américains, l'hyperthermie et la rigidité cadavérique immédiate ont fait défaut, ce qui donne à douter de la responsabilité du dinitrophénol dans cette mort subite. A l'autopsie, les lésions sont inconstantes et peu caractéristiques. On voit parfois des altérations du poumon (congestion, œdème) et du foie (surcharge graisseuse).

INTOXICATIONS DANS LES POUDRERIES ET DANS LES USINES QUI FABRIQUENT ET MANIPULENT LE DINITROPHENOL

Ces intoxications ont surtout été étudiées pendant la guerre à la suite d'un grand nombre d'incidents et d'accidents dans les usines fabriquant le dinitrophénol. Ces intoxications s'échelonnaient depuis la forme subaiguë, en passant par la forme aiguë pour aboutir à la forme suraiguë mortelle. A la suite d'une étude très serrée de la question, un rapport fut établi par la commission présidée par M. Vieille, que nous avons déjà mentionnée. Cette commission comprenait entre autres parmi ses membres le D^r Guerbet, professeur à l'Ecole de médecine et de pharmacie de Rouen, mobilisé comme pharmacien major, le D^r Mayer, adjoint à la Direction de l'Ecole des Hautes Etudes, le professeur Blaise, de la Sorbonne, le professeur Lebeau, de la Faculté de Pharmacie, etc.

Ce rapport simplement dactylographié renferme une moisson de renseignements très instructifs sur l'intoxication par le dinitrophénol, que nous passerons rapidement en revue.

L'absorption dans les usines se fait par voie cutanée, digestive et pulmonaire. L'absorption cutanée se fait d'autant plus rapide-

ment que la peau est plus humide et couverte de sueur. Cette condition est particulièrement favorable l'été, car le dinitrophénol n'est pas, comme l'acide picrique, un kératinisant. Cette absorption par la peau s'opère non seulement au niveau des mains mais aussi par la face et le cuir chevelu. Le dinitrophénol étant un corps subissant la sublimation et l'entraînement par la vapeur d'eau, toutes les parties découvertes de la peau se colorent en jaune. L'absorption digestive résulte de son ingestion avec les aliments souillés par le contact des mains et des ongles imprégnés du toxique et aussi par les poussières des ateliers.

Remarquons de suite que s'impose la double mesure pour les ouvriers de se laver soigneusement les mains et de se nettoyer les ongles à leur sortie de l'atelier, et de ne conserver sous aucun prétexte des provisions de bouche dans les locaux de travail. Une installation de douches est également indispensable pour permettre aux ouvriers un nettoyage complet. Les vêtements de travail étant eux-mêmes imprégnés, il est nécessaire que, le travail terminé, l'ouvrier puisse dans un local séparé changer ses habits. Enfin ceux qui se trouvent habituellement auprès des cuves où peuvent se faire la sublimation et l'entraînement par la vapeur, doivent être munis de masques filtrants.

L'introduction par voie pulmonaire s'effectue grâce aux poussières qui flottent dans les ateliers et grâce aussi à la vapeur d'eau s'échappant des cuves de fusion, et qui entraîne 3 gr. de dinitrophénol par kilo de vapeur d'eau. Ces poussières et ces vapeurs, absorbées par la respiration, passent directement dans le sang.

TRANSFORMATION ET ELIMINATION

Chez certains intoxiqués, le sang et les organes ne renferment que du dinitrophénol, alors que les urines renferment les produits de réduction. Chez d'autres au contraire, on trouve dans les organes et le sang du dinitrophénol inchangé et des produits de réduction, l'urine elle-même ne contenant toujours que les produits de réduction.

L'élimination du toxique dans les cas d'intoxication subaiguë ou aiguë est toujours rapide, et en trois jours on ne retrouve plus trace d'aminonitrophénol dans les urines.

SYMPTOMATOLOGIE

1) *Intoxication subaiguë* : Dans l'intoxication subaiguë apparaissent des troubles gastro-intestinaux, il y a de l'anorexie, avec langue blanche, étalée, saburrale. Puis succèdent les nausées et les vomissements ; parfois, mais pas d'une façon constante, il y a des coliques et de la diarrhée. Le subictère est exceptionnel. Il n'est pas d'origine biliaire mais on peut le rapprocher des pseudo-ictères picriques, ce qui s'explique facilement par la parenté chimique du dinitrophénol et du trinitrophénol.

Les troubles de l'état général consistent en un amaigrissement notable chez les hommes qui ont travaillé pendant deux mois dans les ateliers de fabrication. Beaucoup d'ouvriers se plaignent de faiblesse générale, de maux de tête et de vertiges. Ils ont des sueurs anormales, surtout accusées la nuit, le matin draps et linge sont humides.

Quelques jours de repos suffisent pour faire disparaître tous ces malaises.

Les urines des hommes légèrement intoxiqués ont une réaction de Derrien positive. Si celle-ci persiste ou augmente chaque jour c'est un signe de l'acheminement vers une intoxication aiguë.

2) *Intoxication aiguë* : L'intoxication aiguë est précédée des manifestations décrites ci-dessus et surtout de phénomènes gastro-intestinaux. Brusquement, au cours du travail, l'ouvrier se plaint d'avoir bras et jambes coupés. Il accuse à la base de la poitrine une constriction douloureuse et il a une soif ardente. La face est pâle avec légère cyanose aux lèvres. L'agitation et l'anxiété du malade sont caractéristiques ainsi qu'une sueur abondante qui recouvre toutes les régions de la peau. La respiration est courte, dyspnéique. La température s'élève au-dessus de 38°. *Le cœur reste régulier.* Il y a diminution dans la quantité d'urine émise. L'amélioration est marquée par une décharge urinaire salubre.

Cette phase aiguë est jugulée rapidement par la cessation du travail et une cure de désintoxication et de repos. Les ouvriers qui reprennent leur travail après guérison ne sont pas à l'abri du renouvellement des crises.

3) *Intoxication suraiguë ou foudroyante* : Cette intoxication s'observe spécialement chez les alcooliques et chez les individus dont le système hépatorénal est insuffisant. L'homme est pris brusquement de coliques violentes et de diarrhée abondante, et

fréquemment d'un malaise général avec perte totale des forces (adynamie). En quelques heures la situation s'aggrave, la température monte à 40° et au-dessus ; les sueurs sont abondantes sur tout le corps, la peau se colore en jaune sur la poitrine et dans le dos. La soif est intense.

Dans quelques cas, on observe une phase de détente après évacuation intestinale et décharge urinaire, mais cette rémission est temporaire. La constriction thoracique et la dyspnée s'installent et s'aggravent fréquemment pour se transformer en orthopnée. *Le cœur reste régulier.* L'auscultation est négative ou tout au plus trouve-t-on quelques râles disséminés dans le poumon. Les pupilles se contractent. L'intoxiqué est pris d'angoisse et d'agitation ; les convulsions partielles ou généralisées font leur apparition. Enfin la perte de connaissance et le coma surviennent. C'est en somme l'allure clinique de la grande crise d'urémie.

La déshydratation intense des tissus détermine une rigidité cadavérique très précoce, et retarde la putréfaction du cadavre.

Dans un certain nombre de cas, la mort est encore plus rapide et parfois tellement brusque que le médecin n'a pas le temps d'intervenir. Le malade est dans le coma ou l'agonie, il est couvert de sueur, sa respiration est haletante, le thermomètre marque 41° et même 43°.

Le professeur A. Mayer, dans les « Annales d'hygiène » de juillet 1934, attire l'attention sur les précautions à prendre dans l'emploi des « colorants », comme anticryptogamiques, insecticides, agents de conservation du bois etc., composés à base de phénols dinitrés alcalinisés dont le 1.2.4. dinitrophénol.

L'auteur rappelle que le dinitrophénol, comme le dinitrocre-sol, sont des corps qu'il importe de manipuler avec des précautions spéciales. La manipulation de ces corps pendant un temps suffisamment prolongé, provoque des intoxications graves par absorption répétée du toxique. L'action nuisible sur l'organisme est surtout marquée chez les individus atteints de lésions des reins et du foie. Il importe donc d'attirer l'attention des fabricants, vendeurs, usagers, hygiénistes, ainsi que des syndicats agricoles sur la nécessité de prendre des précautions dans la manipulation de tous les phénols dinitrés, ainsi que dans leur emploi, et d'éviter notamment leur absorption par les voies res-

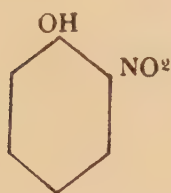
piratoires et par la peau ; éviter également que les animaux domestiques absorbent des aliments souillés par le toxique. Après désinfection des étables ou des poulaillers, il faut avoir soin de laver à grande eau pour éliminer le produit.

Dans son article, l'auteur rappelle sa réaction générale des dérivés dinitrés des phénols, réaction de Mayer, applicable aux dinitrocrésols et dinitronaphtol.

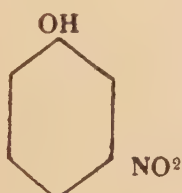
Rappelons que cette réaction est basée sur la production d'une coloration rouge faite par oxydation des diaminophénols. Le dérivé dinitré est d'abord réduit en dérivé diaminé par dégagement d'hydrogène dû à l'action de $\text{SO}^4 \text{H}^2$ ou HCl sur la poudre de zinc : la solution jaune rougit d'abord, puis se décolore. La liqueur incolore renfermant le diaminophénol est filtrée, puis traitée par quelques gouttes de solution de bichromate de potasse. Il se fait une coloration rouge foncé.

TOXICOLOGIE COMPAREE DES MONONITROPHENOLS ET DES ISOMERES DU DINITROPHENOL 1.2.4

L'action pharmacologique et la toxicologie comparée des mononitrophénols et des isomères de l' α dinitrophénol ont été étudiées par MM. H. Magne, André Mayer et Lucien Plantefol (1). Les auteurs ont expérimenté l'ortho, le meta et le paramononitrophénol.



ortho

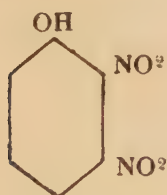


méta

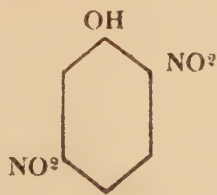


NO²
para

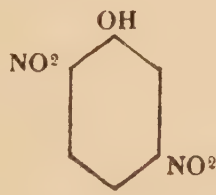
ainsi que les dinitrophénols 2.3 - 2.5 ou 3.6 - 2.6 - 3.4 et 3.5.



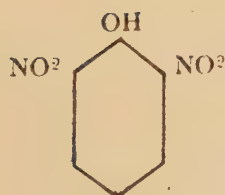
2.3



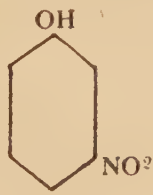
2.5



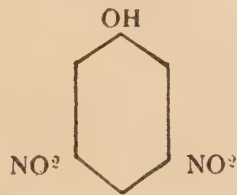
3.6



2.6



NO²
3.4



3.5

(1) Annales de Physiologie n° 1. 1932 p. 157 et suivantes.

Les essais ont été effectués sur le chien et les différents phénols nitrés ont été administrés en injection sous-cutanée sous forme de suspensions huileuses.

D'après leurs expériences, les auteurs ont observé que la toxicité des phénols nitrés est très inégale. Pour les mononitrophénols, la toxicité augmente de l'ortho, peu toxique, au méta, puis au para, le plus toxique.

Voyons rapidement quels sont les symptômes de l'intoxication de ces divers produits :

1) *Orthomononitrophénol* : Lorsque la dose est mortelle, l'animal se couche en rond et demeure inerte pendant plusieurs heures. Sa température s'abaisse progressivement. Lorsque la dose est faible on n'observe aucun phénomène apparent.

2) *Métamononitrophénol* : A dose mortelle, il ne se produit aucun symptôme apparent ; la température demeure stationnaire.

3) *Paramononitrophénol* : A la dose élevée de 0 gr. 50 par kilo, l'animal vomit, sa respiration s'accélère, il a de la polypnée et simultanément sa température s'élève. En 1 h. 20, elle passe de 39°2 à 41°5. Ce sont là, en moins prononcés, les symptômes de l'intoxication par l' α dinitrophénol. A faible dose, on n'observe aucun de ces phénomènes, même si la concentration est mortelle (0 gr. 25 par kilo). Dans ce cas, l'animal peut mourir après plusieurs jours sans accuser ni polypnée, ni élévation de température.

4) *Dinitrophénol 3.6 ou 2.5.* — A dose élevée (0 gr. 10 par kilo) l'animal, immédiatement après l'injection, vacille et tombe ; ensuite brusquement il raidit ses membres antérieurs, relève la tête en extension forcée ; tous les muscles de l'avant-train sont en contraction tonique. L'animal reste étendu, la respiration se ralentit peu à peu, la température s'abaisse. L'animal meurt en 30 minutes sans avoir présenté ni polypnée, ni élévation de température. Au moment de la mort, la température a passé de 38°2 à 35°5.

Lorsque la dose injectée est faible (0 gr. 01 à 0 gr. 025 par kilo) l'animal présente un peu de vertige, sa démarche est mal assurée. Il se couche en rond et demeure ainsi pendant plusieurs heures et parfois plusieurs jours. On ne parvient pas à faire sortir le chien de sa torpeur ; il se couche aussitôt quand on le met debout. Sa respiration se ralentit et sa température s'abaisse, celle-ci peut descendre très bas si l'animal doit succomber.

Un chien mort quatre jours après l'injection avait, au moment de la mort, une température de 22°.

5) *Dinitrophénol* 2.3. — A forte dose (1 gr. par kilo) l'animal oscille sur ses pattes, il tombe sur le côté. Sa respiration s'accélère d'abord, mais sans polypnée, puis se ralentit. L'animal se couche en rond, sa température s'abaisse et au bout de 20 minutes, moment de la mort, elle est de 37°8. A dose faible (0 gr. 05 à 0 gr. 10 par kilo) l'animal a une démarche hésitante pendant quelques heures, puis se couche, demeurant plusieurs heures dans une immobilité à peu près complète. Sa température diminue faiblement (38° une heure après l'injection). Après quatre heures, elle est de 38°2 ; l'animal survit.

6) *Dinitrophénol* 2.6. — A la dose élevée de 0 gr. 10 par kilo en injection, on n'observe aucun des symptômes provoqués par le 2.4 et le 3.6. L'animal meurt deux heures après, sa température demeurant normale (38°8). A dose faible, non mortelle, on n'observe aucun symptôme saillant.

7) *Dinitrophénol* 3.5. — Aucun phénomène marquant à noter après une injection de 1 gr., la mort survient 30 minutes après. A faible dose on n'observe rien de particulier.

8) *Dinitrophénol* 3.4. — Après injection d'une forte dose (0 gr. 20 par kilo), l'animal est pris de vomissements, il se couche sur le côté, la tête et les pattes étendues, il y a de la polypnée et simultanément la température s'élève à 39°9. Au bout de 4 heures, disparition de la polypnée, la température revient à 38°5, l'animal survit.

Cependant, ces phénomènes ne s'observent pas toujours, certains chiens injectés avec une dose de 0 gr. 50 par kilo n'ont eu ni polypnée, ni élévation de température. A dose mortelle, l'animal se couche et meurt deux heures après.

REACTIONS DE L' α DINITROPHENOL

DES AMINONITROPHENOLS ET DES DIAMINOPHENOLS

Mentionnons d'abord que les dérivés de l' α dinitrophénol formés par réduction, aussi bien au laboratoire que dans l'organisme sont l'amino 2. nitro 4. phénol, son isomère l'amino 4. nitro 2. phénol et le diamino 2.4. phénol. Ce dernier, peu stable lorsqu'il est en solution, est de plus très sensible aux oxydations. Les fonctions aminées elles-mêmes peuvent se combiner, soit

d'après Derrien pour former un uramidonitrophénol, soit plus vraisemblablement d'après Guerbet et Mayer (1), puis J. Georgescu (2), des sels de l'acide glycuronique ou encore des sulfo-conjugués, moins toxiques, comme l'a fait entrevoir le pharmacien-colonel Rothéa pendant la guerre et comme l'a supposé le professeur Barral pour l'acide picrique (3).

Voyons maintenant quelles sont les réactions les plus sensibles et les plus caractéristiques pour déceler l' α dinitrophénol et ses dérivés. Ces réactions sont généralement communes à l'acide picrique et à ses dérivés de réduction. La plupart ont vu le jour pendant la guerre, lorsqu'il s'est agi de déceler les faux ictères volontairement provoqués par absorption d'acide picrique. Les simulateurs absorbèrent environ 0 gr. 30 d'acide picrique, 2 fois par semaine, dans un cachet ou dans une feuille de papier à cigarette pour ne pas laisser de trace dans la bouche.

a) *Réaction de A. Mayer.* — Cette réaction est basée sur la production d'une coloration rouge, après réduction du dinitrophénol en diaminophénol, puis oxydation de ce dernier.

Dans les mêmes conditions l'acide picrique donne une coloration bleue.

Mode opératoire : Prendre 10 cm³ de la liqueur à analyser préalablement neutralisée ; ajouter un peu de poudre de zinc et 2 cm³ d'acide sulfurique à 20 %. Filtrer après un quart d'heure et ajouter III gouttes d'une solution de bichromate de potasse à 1/1000°. Agiter, pendant une minute. En cas de présence d' α dinitrophénol, il se fait une coloration bleue. Si aucune coloration ne se produit, ajouter encore II gouttes de bichromate, agiter ; si la réaction est encore négative, ajouter à nouveau VII gouttes de bichromate. Au cas où la liqueur ne présente que la teinte jaune de ce dernier sel, on peut conclure qu'il n'y a pas de diaminophénol produit par réduction de l' α dinitrophénol.

Cette réaction est sensible à 1/200.000° pour le dinitrophénol et à 1/50.000° pour l'acide picrique.

b) *Réaction de Le Mithouard* (4) ou réaction du tartrate ferreux. Cette réaction est la plus sensible de toutes pour l'acide picrique ; elle permet en effet de retrouver de 4 à 5 milligrammes d'acide picrique ou picramique dans un litre d'urine. Elle s'ef-

(1) Annales de Physiologie I. 1932. p. 92 et suivantes.

(2) Annales de Physiologie I. 1932. p. 122 et suivantes.

(3) Comptes rendus Soc. Biol. 24 Juillet 1915. T. LXXVIII, p. 453.

(4) Paris Médical n° 27. 1915. p. 475.

fectue également avec le dinitrophénol, et ses dérivés, dans l'organisme les aminonitrophénols, mais avec une sensibilité amoindrie. En effet, la coloration de l'acide picrique et de ses produits de réduction donne une coloration rouge cerise ou rouge sang, tandis que la teinte est plus orangée avec le dinitrophénol ou plutôt avec ses produits de réduction. Barral (1) a en effet démontré qu'avec l'acide picrique, la réaction n'est pas due à la formation d'acide picramique par réduction, comme l'avait supposé Le Mithouard, mais principalement au diaminonitrophénol en solution ammoniacale dont la coloration est beaucoup plus intense que celle de l'acide picramique.

La formule du réactif de Le Mithouard est la suivante :

Sulfate ferreux 2 gr.

Acide tartrique 10 gr.

Eau distillée Q. S. pour 100 cm³.

Technique : Dans un tube à essai, introduire 2 cm³ du liquide à examiner, ajouter 1 cm³ d'ammoniaque, à 22°Bé. Après mélange, faire arriver au fond du tube, à l'aide d'une pipette effilée, 1 cm³ du réactif de Le Mithouard.

Si le liquide renferme du dinitrophénol ou de l'aminonitrophénol, il se fait à la zone de séparation un anneau rouge en cas de présence d'acide picrique ou picramique et un anneau orangé si le liquide renferme de l' α dinitrophénol ou du nitroaminophénol.

La sensibilité de la réaction est de 1/300.000^e pour l'acide picrique et l'acide picramique et de 1/100.000^e pour le dinitrophénol 2.4. et l'aminonitrophénol.

Barral a pu mettre en évidence au moyen de cette réaction, des produits de réduction plus avancés que l'acide picramique et l'aminonitrophénol. En effet, vers la fin de l'élimination des dérivés picramiques et aminonitrophénols, il a observé dans l'urine qu'outre la zone rose ou orangée, il se formait une autre zone inférieure, de couleur bleue plus ou moins intense, séparée de la précédente par une zone incolore. Parfois, les deux zones colorées se confondent en une seule zone violacée. Tout à la fin de l'élimination la zone rouge ou orangée disparaît pour ne laisser subsister que la zone bleue devenue plus intense. Celle-ci aussi a son tour de se manifester quand l'élimination est complète. Cette zone bleue est due à des produits de réduction plus

(1) Annales des Falsifications, Juin-Juillet 1916.

avancés, vraisemblablement triaminophénol pour l'acide picrique, et diaminophénol pour le dinitrophénol.

Nous mentionnerons, pour terminer ce paragraphe des réactions caractéristiques du 2.4. dinitrophénol et de ses dérivés de réduction, celle de Derrien dont la sensibilité va jusqu'à un millionnième mais dont la technique ne peut être confiée qu'à un chimiste. Cette réaction comporte pour le dinitrophénol sa réduction préalable en amino-nitrophénols. Ceux-ci sont diazotés puis copulés avec le naphthol *B*. Dans ces conditions, l'amino 2. nitro 4. phénol donne, en solution étherée, une coloration variant du rouge vineux au violet permanganate tandis qu'avec l'amino 4. nitro 2. phénol la solution étherée est jaune plus ou moins orange.

Une autre réaction très sensible également, est celle de Lietz et de Baume (1) qui consiste à traiter les solutions du dinitrophénol par une solution fraîche de KCy. A froid, la coloration jaune du dinitrophénol est exaltée, tandis qu'à l'ébullition il se produit une coloration encore sensible au 1/1.000.000^e et qui varie du rouge grenadine intense au rose pâle suivant la concentration.

RECHERCHE DE L' α NITROPHENOL DANS LES URINES

Nous pouvons poser en principe que les urines ne renferment jamais le dinitrophénol absorbé ou injecté, mais ses produits de réduction, plus ou moins avancés, libres et combinés.

Les urines présentent le plus souvent une coloration brune plus ou moins foncée, rappelant les urines d'ictériques. Ces urines se conservent plusieurs jours sans altération, mais les dérivés aminés subissent des oxydations qui les transforment en matières colorantes, jusqu'alors indéterminées et ne réagissant plus aux réactifs précédemment décrits. Il importe donc d'opérer les recherches sur les urines fraîchement émises.

On peut, dans une recherche clinique, opérer directement sur l'urine en employant le réactif tartrate ferreux comme nous l'avons décrit ci-dessus. On peut aussi utiliser la diazoréaction de Derrien. Cette dernière est pratiquée dans les poudreries pour

(1) Action du dinitrophénol sur l'organisme vivant. Sa caractérisation mologique et toxicologique (L. Lietz et G. Baume). Bull. des Sciences pharmacologiques n° 5-6 (mai-juin 1917. p. 129 et suivantes).

dépister les cas d'intoxications avant l'apparition des symptômes cliniques qui sont toujours graves et parfois mortels. Aussi pratique-t-on fréquemment l'examen des urines des ouvriers préposés à la fabrication et à la manipulation du dinitrophénol. Dans ce cas, la réaction est pratiquée directement sur 10 cm³ d'urine fraîchement émise. On les introduit dans un tube à essai, on ajoute 4 cm³ d'alcool à 95°, puis successivement 1 cm³ d'acide sulfurique à 20 % en volume et 1 cm³ de solution de nitrite de soude à 0 gr. 50 %. Après agitation on maintient le tube pendant cinq minutes à l'obscurité. On verse alors cette liqueur dans 2 cm³ d'une solution préparée extemporanément dans un tube à essai de naphthol B dans l'ammoniaque à 22°Bé, dans la proportion de 1 % de naphthol B. Après mélange, on abandonne le tube à l'obscurité pendant 2 minutes et on ajoute 10 cm³ d'éther éthylique. On agite et après séparation de l'éther on observe sa teinte. La réaction est positive lorsque l'éther prend une teinte rouge vineuse ou rouge pourpre ou violet permanganate.

Recherche dans les organes : Les organes à prélever sont, de préférence, le foie d'abord et le rein. 200 grammes environ de l'organe sont réduits en pulpe aussi fine que possible et mis à macérer dans un volume d'alcool à 96° égal à trois fois le volume de l'organe ; on ajoute un peu d'acide tartrique. On laisse macérer pendant 4 ou 5 jours, puis on filtre. On lave le résidu avec un peu d'alcool dont le filtrat est ajouté aux premières liqueurs. On distille ensuite la plus grande partie des liqueurs filtrées. On reprend le lendemain le résidu de la distillation, on le filtre et on le réduit au B. M. au quart de son volume. Après refroidissement on filtre à nouveau. Le filtrat peut alors être utilisé pour procéder aux réaction colorantes du dinitrophénol et de ses dérivés.

Ce procédé de recherches a permis à Barral de constater que le foie est le principal organe où s'opère la réduction du dinitrophénol en aminonitrophénol.

Recherche dans le sang : Introduire dans un flacon bouché à l'émeri, contenant des billes de verre 100 cm³ environ de sang ; ajouter 100 cm³ d'acide trichloracétique à 25 %. Agiter vivement pour dilacérer les caillots ; laisser reposer quelques heures, en agitant de temps en temps. Jeter le magma sur filtre, puis acidifier faiblement par l'acide acétique. La liqueur est alors prête pour procéder aux recherches colorimétriques.

PROPHYLAXIE

Nous avons déjà vu à propos du mode d'intoxication des ouvriers travaillant dans les poudreries et usines de fabrication du dinitrophénol que les mesures élémentaires pour obvier aux intoxications graves étaient :

a) le nettoyage par lavage et douches, et nous ajouterons que le lavage doit se faire de préférence avec de l'eau alcalinisée ou du sérum alcalin qui solubilisent le dinitrophénol et activent du fait sa disparition de l'épiderme.

b) le port de masques.

c) le dépistage précoce des intoxiqués et leur soustraction au toxique jusqu'à guérison.

d) la sélection des ouvriers et conséquemment l'élimination de tous ceux qui présentent une perméabilité rénale défectueuse ou une insuffisance hépatique, des alcooliques, des paludéens et des surmenés.

e) utilisation dans les ateliers de hottes surmontant les cuves pour évacuer en dehors des locaux de travail tout le dinitrophénol répandu dans l'atmosphère par sublimation ou entraînement par la vapeur d'eau.

f) nettoyage fréquent du sol des ateliers et des entablements au moyen d'une solution alcaline, puis à l'eau pure.

g) aération facile et efficace des locaux.

h) interdiction d'entreposer des aliments dans les ateliers ou d'y manger.

i) distribution dans un local séparé d'une ou de deux rations de lait aux ouvriers les plus exposés.

j) surveillance médico-clinique journalière de ces derniers et notamment recherche et dosage approximatif, par procédés colorimétriques, des dérivés de réduction du dinitrophénol dans les usines.

TRAITEMENT

Il importe avant tout de soustraire les suspects d'intoxication et les malades aux effets du toxique jusqu'à ce que la réaction de Derrien, ou celle de Le Mithouard soient négatives.

Le traitement doit être symptomatique.

Ni les pratiques ayant pour effet d'augmenter l'émission de chaleur, ni les antithermiques, ni les médicaments réducteurs ne peuvent s'opposer au processus d'intoxication. Il faut avant tout fournir à l'organisme les moyens de surmonter la crise. Les meilleurs résultats ont été obtenus par les injections intra-veineuses massives de sérum glucosé.

Dans l'intoxication suraiguë, outre le lavage du sang par le sérum glucosé, on donnera des lavements purgatifs, on pratiquera la saignée suivie d'un lavage du sang, on administrera en abondance des boissons alcalines et du lait, et on profitera pour cela de la soif intense qu'éprouve le malade.

Dans tous les cas l'évacuation intestinale par lavement purgatif du Codex doit précéder la saignée. Il peut être utile également de calmer la dyspnée et l'agitation par une injection de morphine.

Nous avons déjà signalé qu'outre les aminonitrophénols, l'urine des intoxiqués par l' α dinitrophénol renfermait également des combinaisons plus complexes : sels de l'acide glycuronique et sulfoconjugués. En envisageant les réactions complexes qui s'effectuent dans le laboratoire biochimique de l'être vivant, sous l'influence du fonctionnement vital, réactions qui sont sous la dépendance des ferments, des hormones, des dérivés sulfhydrylés du type glutathion réduit, des vitamines, etc., on peut concevoir que le glucose, outre son action de lavage sous forme de sérum glucosé, joue un rôle non moins efficace par sa transformation en acide glycuronique capable de se combiner aux aminonitrophénols pour former des sels moins toxiques. Il en est de même des dérivés sulfoconjugués. Nous reviendrons sur ces derniers. Cependant en ce qui concerne les glucides, Mme L. Randoin et M. H. Simonnet (1) en expérimentant sur des pigeons ont constaté que les pigeons alimentés avec un grand excès de glucides, recevant 10 à 12 mgr. de dinitrophénol par kilo, résistaient beau-

(1) Bulletin de la Société de Chimie Biologique T. XIV. Juillet-Août 1932. p. 993.

coup moins bien à l'intoxication que les pigeons recevant un régime naturel, complet et équilibré et surtout que les pigeons en état de jeûne, leur température s'élevait davantage. Ce dernier fait n'a rien de surprenant, vu que, plus on met de combustible dans une machine, plus sa température s'élève, et c'est, pensons-nous, à cette élévation excessive de température qu'il convient d'attribuer, à l'injection de doses égales de dinitrophénol, le déchet plus grand des animaux mis en expérience. Les effets du glucose en injection intraveineuse ou en ingestion ne sont du reste pas identiques.

En ce qui concerne les sulfoconjugués, ceux-ci sont en règle générale beaucoup moins toxiques que les produits simples, le fait est démontré pour un certain nombre comme, par exemple, pour l'acide phénolsulfonique comparé avec le phénol. C'est en se basant sur la formation de sulfoconjugués du dinitrophénol ou de ses dérivés de réduction que le pharmacien colonel Rothéa a proposé en 1916, alors qu'il dirigeait le service pharmaceutique de la 14^e Région comme pharmacien-adjoint du Directeur du Service de Santé d'adjoindre aux moyens prophylactiques de l'intoxication par le dinitrophénol, le soufre colloïdal, ou à défaut, le soufre précipité. Cette proposition a eu l'entière approbation du savant doyen Hugounenq de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, alors membre technique du Service de Santé.

Depuis, cette hypothèse a été confirmée par d'éminents chercheurs et nous lisons dans le substantiel livre de M. E. Fourneau : « Préparation des médicaments organiques » (1) : « L'élimination des substances introduites dans l'organisme, qu'elles aient été oxydées ou réduites, se fait le plus souvent par l'intermédiaire de complexes dont les plus connus sont ceux de l'acide glycuronique ($\text{CHO}(\text{CHOH})^4\text{CO}^2\text{H}$), du glyocolle (acide de hippurique), de l'acide sulfurique (éthers sulfoniques). En principe, l'organisme se débarrasse des substances étrangères en y fixant une fonction acide, de façon à les chasser sous forme de sels alcalins, mais il y a bien d'autres moyens de désintoxication dont un exemple typique est la transformation des nitriles sulfocyanates (s'opérant vraisemblablement aux dépens de la cystine). Le phénol s'élimine à l'état d'éther sulfurique $\text{C}^6\text{H}^5\text{O}.\text{SO}^3\text{K}$. »

(1) Baillière et Fils, Paris. 1928. p. 235.

Dans son rapport sur la proposition d'utiliser le soufre comme antidote des composés nitrés, M. Rothéa avait précisément envisagé la formation de composés sulfonés, d'une toxicité moindre et d'une élimination plus rapide. L'organisme se trouve ainsi pourvu du soufre nécessaire à la constitution de dérivés sulfonés et de sulfocyanates sans avoir à l'emprunter à l'acide aminé soufré, la cystine, partie constituante de la molécule protéique.

On fera inhaler en outre au sujet intoxiqué de l'oxygène, et on lui fera des enveloppements humides froids, ou mieux on lui donnera des bains froids et même glacés, Tainter ayant démontré que l'on pouvait doubler la dose mortelle de dinitrophénol chez des animaux d'expérience soumis à l'action du froid.

Récemment Sivadjian a montré que la corynanthine agissait comme un véritable antidote spécifique du dinitrophénol en supprimant son action hyperthermisante. La corynanthine devra donc être utilisée en présence de toute intoxication grave par le dinitrophénol.

Notons toutefois que depuis les accidents survenus dans les poudreries pendant la guerre les intoxications mortelles sont très rares, et que les seules signalées jusqu'à présent sont dues uniquement à l'absorption accidentelle de doses bien supérieures aux doses employées en thérapeutique.

PHYSIOLOGIE

Etude physiologique des phénomènes caractéristiques produits par l' α dinitrophénol : accélération de la respiration et élévation de la température. Conclusions à en tirer.

Des expériences tout à fait concluantes ont été faites à ce sujet par MM. H. Magne, A. Mayer et L. Plantefol (1). Nous emprunterons à ces auteurs les faits saillants de leurs études.

Chez les animaux qui ont reçu une injection de dinitrophénol, la température s'élève d'une façon graduelle, mais non uniforme au début, on peut même aussitôt après l'injection noter un léger abaissement. La température augmente ensuite mais lentement, et à ce moment, existe déjà de la polypnée pouvant jusqu'à un certain point expliquer l'ascension thermique. Mais un peu plus tard, quelle que soit l'intensité de la polypnée, la température s'élève progressivement et cette élévation de température est un test d'une augmentation considérable des combustions par oxydations.

Pour démontrer ce fait, les auteurs ont introduit dans la trachée d'un chien ou d'un lapin une canule munie d'une double soupape d'inspiration ou d'expiration. Les gaz de l'appareil respiratoire sont recueillis en totalité par la soupape d'expiration et recueillis dans un gazomètre pour en établir le volume. On détermine ainsi le volume d'air passant dans le poumon pour des périodes successives et une durée déterminée. De plus, on fait une prise de l'air expiré pour doser sa concentration en oxygène et en gaz carbonique. On calcule l'oxygène consommé et l'acide carbonique produit par l'animal.

Les expériences pratiquées dans ces conditions par les auteurs les ont conduits aux conclusions suivantes :

1° La ventilation s'exagère d'une façon considérable, ce à quoi il fallait s'attendre étant donné la polypnée présentée par les animaux.

(1) Annales de Physiologie, VIII. N° 1. 1932.

2° La quantité d'oxygène consommée et d'acide carbonique produit augmente également dans des proportions considérables.

Ainsi un chien de 11 kgs qui a reçu par kilo une dose de dinitrophénol en solution sodique de 0 gr. 10, qui présentait normalement une ventilation de 2 litres par minute, peut, une demi-heure après l'injection, présenter une ventilation de 55 litres par minute. La quantité d'oxygène consommée, qui était avant l'injection d'un peu moins de 100 cm³ par minute, s'élève presque jusqu'à 1.200 cm³. Cette augmentation énorme des oxydations a pour effet une libération de chaleur correspondante. On peut calculer que ce chien qui libérait avant l'expérience 2 calories 5 par heure et par kilo, produit après l'injection 30 calories par heure et par kilo.

Il y a là un phénomène remarquable, d'une grande portée pharmacologique.

L'augmentation aussi intense des combustions ne peut être combattue efficacement que par le mécanisme physiologique de l'émission calorifique et ainsi la température s'élève chez les animaux qui doivent succomber.

En effet, quelque importante que soit l'émission d'eau, elle ne peut emporter la chaleur produite sous forme de chaleur latente.

Trois expériences faites en 1929 par M. G. Nichita avec la technique des auteurs montre que malgré l'augmentation de l'émission de l'eau, le quotient $\frac{H^2O}{O}$ diminue au cours de l'intoxication.

Donc le phénomène essentiel et caractéristique dérivant du dinitrophénol 2.4. est une augmentation des combustions de l'organisme.

Quel est le mécanisme de cette augmentation des combustions? Proviendrait-elle d'une action sur le système central thermorégulateur, ou dérive-t-elle d'une augmentation du travail musculaire, ou enfin est-elle le fait d'un phénomène cellulaire général, soit en agissant sur un organe déterminé provoquant secondairement l'action existante, soit par action directe sur les cellules ?

Pour répondre à ces différentes questions, MM. Magne, Mayer et Plantefol ont procédé à un certain nombre d'études expérimentales sur les lapins et les chiens. Les conclusions de ces

expériences ont été les suivantes : Contrairement à un certain nombre d'agents capables d'élever ou d'abaisser la température du corps par action sur le système nerveux central qui est l'agent de la régularisation thermique, le dinitrophénol se montre n'avoir aucune action ni indirecte, ni directe. En effet, il ne se produit aucune altération de la circulation sanguine, caractéristique d'une vasoconstriction étendue, le dinitrophénol n'agit pas par action nerveuse pour gêner l'émission calorifique. D'autre part l'augmentation des combustions se manifeste encore chez l'animal anesthésié, chez l'animal à moelle coupée ; elle se produit même chez les animaux dépourvus de système nerveux thermorégulateur, chez les poikilothermes (exemple la tortue).

Le dinitrophénol aurait donc une action périphérique. Cependant l'expérience démontre que l'action musculaire n'entre pas en jeu, l'accroissement des combustions est indépendant des contractions musculaires, il se produit chez l'animal curarisé. Il n'agit pas davantage par une altération des viscères, l'ablation d'organes essentiels (foie, rein, glandes vasculaires sanguines, etc.) n'entrave pas l'hypercombustion.

Donc le dinitrophénol 1.2.4. paraît être un excitant direct des oxydations cellulaires.

Van Uytvank, Boukaert et C. Heymans (1) sont arrivés aux mêmes conclusions en expérimentant la tétrahydronaphtylamine et le dinitro- α -naphtol-sodium, dont le dernier agit à la façon de l' α dinitrophénol par une action stimulante sur le métabolisme cellulaire. Ils déclarent que l'hyperthermie ne semble pas être d'origine centrale, mais en partie périphérique. La tétrahydro-B-naphtylamine au contraire provoque l'hyperthermie par action centrale prédominante.

Madame Randoin et H. Simonnet (2) ont expérimenté le dinitrophénol sur des pigeons, les uns normaux recevant un régime naturel complet et équilibré, d'autres soumis à l'inanition, d'autres alimentés avec glucose seul, d'autres enfin soumis depuis 15 à 25 jours à un régime artificiel, privé de vitamines B et présentant avec une baisse de température centrale, de violentes crises de polynévrite. Ils déclarent que l' α dinitrophénol semble agir au niveau des tissus par voie périphérique. De plus, le pigeon polynévritique se comportant comme le pigeon ingérant un ex-

(1) C. R. Soc. Biol. 1932. Vol. 99-103 et 110.

(2) Bull. de la Soc. de Chim. Biol. T. XIV. N° 7. p. 993.

cès de glucose, il en résulte que le trouble fondamental déterminé par l'absence de vitamines B dans le régime réside dans une altération grave du métabolisme intermédiaire des substances énergétiques, en particulier des glucides.

**Action de l' α dinitrophénol sur le métabolisme général
et sur les principes immédiats : glucides, lipides et protides**

Déclarons tout d'abord que l'action du dinitrophénol sur le métabolisme général varie suivant que les doses administrées provoquent des phénomènes d'intoxication suraiguë ou aiguë ou qu'elles sont simplement médicamenteuses.

Pour l'intoxication suraiguë par l' α dinitrophénol le glycogène disparaît très rapidement du foie et des muscles, par contre la teneur en sucre du sang augmente dans de fortes proportions, il y a hyperglycémie marquée. Ce double fait démontre que c'est le glucose, combustible par excellence, qui est immédiatement détruit par le processus d'oxydation du dinitrophénol.

La teneur en lipides du sang ne subit que peu de modifications, mais certains tissus subissent par contre certaines modifications dans leur teneur en graisses. L'élimination azotée n'est pas sensiblement modifiée.

Avec une dose élevée sans être mortelle, les animaux en expérience maigrissent généralement, mais peu. La glycémie est inexistante ou faible, il y a notable augmentation des combustions. L'élimination des aliments azotés augmente parfois, mais d'autres fois diminue. Il en est de même du soufre et du phosphore. Donc une forte dose de dinitrophénol, mais non mortelle, n'a pas une action bien accentuée sur la nutrition.

A dose faible, *les symptômes généraux de l'intoxication sont insignifiants ou nuls*. L'hyperglycémie est peu marquée, la teneur en lipides est sensiblement invariable. Néanmoins, on note une influence notable sur le métabolisme général et aussi sur l'état fonctionnel de certains organes.

En ce qui concerne le métabolisme, on ne constate aucune variation dans l'élimination du chlore. Après une injection, le taux de phosphore éliminé diminue, mais augmente si on renouvelle les injections, parfois même, il dépasse la normale. Le soufre, par contre, a une élimination sensiblement accrue. Cette élimination se fait sous toutes les formes mais plus spécialement sous la forme de sulfoconjugués.

L'élimination azotée est augmentée ; les urines renferment un taux d'azote total et d'urée plus accentué. Le fait paraît indiquer qu'une dose faible a une action plus intense sur le métabolisme azoté qu'une dose plus forte.

Notons également qu'après absorption d'une dose toxique de dinitrophénol, la quantité d'acide glycuronique augmente considérablement.

Action du dinitrophénol 2.4.

sur la respiration des cellules et des tissus végétaux

M. Plantefol en cherchant l'action du dinitrophénol sur le *Sterigmatocystis nigra* arrive aux conclusions suivantes :

L'action du dinitrophénol est bien une action spécifique sur la respiration.

L'effet déterminé par le dinitrophénol est bien une excitation spécifique des oxydations cellulaires identiques à celle mise en évidence dans les organismes animaux.

L'auteur poursuivant ses expériences sur le tubercule de navet déclare que le dinitrophénol à 0 gr. 1 par litre a plus que doublé la production de CO^2 et la consommation d'oxygène. Une concentration plus forte (1 gr. par litre) apparaît comme trop forte, son action toxique détermine une diminution de CO^2 dégagé et surtout de l'oxygène consommé. Le quotient respiratoire par contre ne subit pas de modifications bien appréciables. C'est grâce à l'oxygène libre que s'exerce l'action oxydante du dinitrophénol tandis qu'il n'y a pratiquement pas augmentation des phénomènes de fermentation.

ACTION SUR L'HEMOGLOBINE

Les différents dinitrophénols agissent in vivo sur l'hémoglobine d'une façon très différente : Le dinitrophénol 1.3.6. transforme intégralement par action de réduction, l'hémoglobine en méthémoglobine à la façon du diaminophénol, fait caractérisé par la teinte brune du sang et par l'examen spectroscopique.

Les dinitrophénols 1.2.3. et 1.3.4. ne transforment que partiellement l'hémoglobine en méthémoglobine. On retrouve par ces deux derniers nitrophénols dans le sang des animaux injectés, un mélange de méthémoglobine et d'oxyhémoglobine.

Avec le dinitrophénol 1.2.5. et surtout avec le dinitrophénol 1.2.4. *il n'y aucun phénomène de réduction* et le sang renferme de l'oxyhémoglobine pure.

Cette transformation ou non transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine est parallèle aux phénomènes généraux constatés avec ces dinitrophénols : abaissement ou élévation de température, diminution ou augmentation des combustions. Les premiers tuent par asphyxie, l'hémoglobine ne pouvant plus jouer son rôle de vecteur de l'oxygène ; les seconds par l'augmentation exagérée des combustions. C'est là un bel exemple de spécificité pharmacologique soumise à l'influence de la configuration moléculaire. Nous avons déjà vu que le degré de toxicité de ces divers dinitrophénols dérive de la même influence. Il est donc de toute nécessité de n'employer en thérapeutique qu'un α dinitrophénol 1.2.4. rigoureusement pur et exempt d'isomères.

En étudiant les dérivés de transformation dans l'organisme : aminonitrophénols de ces mêmes dinitrophénols, MM. Mayer et Vlès (1) ont constaté que l'amino 2-nitro 4-phénol et l'amino 4-nitro 2-phénol dérivés de l' α nitrophénol n'ont sur l'animal qu'un pouvoir méthémoglobinisant pratiquement nul. L'amino 6-nitro 3-phénol dérivé du dinitrophénol 3.6. est faiblement méthémoglobinisant ; il en est de même de l'amino 2-nitro 5-phénol.

(1) Annales de Physiologie. VIII. N° 1. 1932.

Donc les aminonitrophénols dérivés des dinitrophénols méthémoglobinisants, le sont eux-mêmes également. *In vitro*, on constate dans l'action sur l'hémoglobine de notables différences avec celle exercée *in vivo*. On constate, en effet, que le dinitrophénol 3.6. est encore méthémoglobinisant, tandis que les autres isomères sont sans action sur l'hémoglobine.

En ce qui concerne les aminonitrophénols, l'expérience *in vitro* démontre que ces corps sont beaucoup plus méthémoglobinisants que les dinitrophénols, et parmi tous, c'est le NH^2 2- NO^2 4 dérivé de l' α dinitrophénol qui l'est le plus.

Les aminonitrophénates alcalins se comportent encore différemment. Aussi ceux qui possèdent NH^2 en 2 ne forment pas de méthémoglobine ; ceux qui ont le radical amine en 4 en forment peut-être à la longue. La position stéréochimique de NO^2 et de NH^2 a donc une influence marquée sur l'action méthémoglobinisante.

R. Cahen (1) a montré que chez le lapin habitué à la morphine, les hyperthermiques (tétra-hydro-B naphtylamine et macéré de levure de bière) produisent une hyperthermie notablement exagérée.

Van Uytvanck P. (2) étudiant le mécanisme de l'hyperthermie provoqué par le dinitro- α -naphtol chez le pigeon déclare que celle-ci est due à une action stimulante périphérique et non à un mécanisme central.

L'action stimulante directe sur le métabolisme cellulaire et sur la propriété d'élever la température n'appartient pas seulement à l' α dinitrophénol, mais se retrouve également chez d'autres composés dinitrés : dinitro-naphtol, acide picramique, dinitro-crésol, dinitro-thymol.

(1) C. R. Soc. de Biologie 1934. 115.

(2) Arch. int. Pharm. et Th. 1931. 41. p. 160-212.

THERAPEUTIQUE

Le dinitrophénol 1.2.4. a été introduit dans la thérapeutique par des médecins des Etats-Unis qui l'utilisèrent surtout contre l'obésité.

L' α dinitrophénol porte encore les noms de thermol et de nitrophénine. En France, le produit est vendu sous forme de comprimés dosés à 0 gr. 025.

Le médicament est principalement utilisé par voie bucale, la voie hypodermique ne s'étant pas montrée plus efficace. L'administration en est donc plus aisée et la posologie plus souple. Le chapitre thérapeutique a été magistralement traité par le D^r Courdouan dans le « Progrès Médical », n° du 14 octobre 1933 et du 6 janvier 1934. Deux rapports ayant trait à la question ont en outre été produits au premier Congrès français de Thérapeutique. L' α dinitrophénol a également été expérimenté sur une large échelle dans les hôpitaux de Paris. Nous verrons dans le chapitre « Observations » un exposé des résultats obtenus.

La tolérance à l' α dinitrophénol semble être fonction des doses ingérées. On administre généralement une dose proportionnelle au poids du sujet, soit 2,5 centigrammes par dix kilogrammes du poids. Cette dose médicamenteuse est donc de beaucoup inférieure à la dose toxique que nous avons signalée dans le chapitre « Toxicologie ». Le médicament se prend de préférence au repas de midi. La dose de 0 gr. 025 par 10 kilos du poids de l'individu est celle qu'on utilise dans le traitement de l'obésité. On obtient ainsi une diminution du poids dépassant 500 grammes par semaine.

Cependant, il peut être avantageux de débiter par trois comprimés de 0 gr. 025 pour augmenter d'un comprimé chaque jour jusqu'à détermination de la dose optima, et acquérir ainsi la certitude de demeurer dans la limite de tolérance du patient.

Dans les cures d'entretien, dans celles des hypothermies, des troubles circulatoires, de la migraine, de l'asthme, de l'arthritisme, du ralentissement de la nutrition en général, on se contente de

prescrire seulement deux à quatre comprimés de 0 gr. 025 par jour. Le malade ne ressent à ces doses normales aucune sensation particulière si ce n'est une impression d'euphorie, d'activité et parfois de chaleur nullement désagréable ; Anderson, Reed et Emerson ont insisté sur ce point.

Avec des doses élevées, soit 2 à 3 comprimés par 10 kilogrammes de poids on provoque une véritable fièvre artificielle avec sueurs profuses. Nous avons vu que ces phénomènes sont parmi ceux qui marquent le seuil d'une intoxication subaiguë, aussi constituent-ils pour les obèses un précieux avertissement.

Le médecin, qui doit être le seul à juger de l'opportunité du traitement par l' α dinitrophénol, doit également contrôler de façon suivie son action thérapeutique. Lorsqu'il constate par exemple une élévation de température chez le patient, il doit suivant le cas, ou interrompre momentanément le traitement, ou diminuer la dose ingérée. L'examen des urines, d'après une des méthodes décrites précédemment, constitue également un test de contrôle des plus précieux pour suivre l'élimination du médicament sous forme de dérivés de réduction et pour en mesurer approximativement le taux.

Il importe donc, pour éviter tout incident ou accident, de conserver à l' α dinitrophénol son caractère de médicament de prescription strictement médicale.

Il ne faut pas davantage perdre de vue qu'avec des doses décuplées de la dose normale, on franchit le seuil des accidents mortels. C'est ainsi que le 27 août 1933, à San Francisco, un jeune médecin, le D^r H. G., ayant par erreur absorbé 5 grammes de dinitrophénol au lieu de 5 grains (0 gr. 33) mourait en 10 heures d'hyperthermie.

Notons de suite qu'en présence d'une pareille intoxication suraiguë il serait possible de sauver l'intoxiqué par des bains froids, du bicarbonate de soude et surtout de fortes doses de corynantine.

Dans le cas d'une intoxication subaiguë, on utiliserait avec avantage le régime lacté avec l'administration de petites doses de soufre colloïdal ou de soufre précipité.

Par contre, le malade ne doit pas s'alarmer si ses urines ont une coloration anormale, verdâtre ou noirâtre, si ses conjonctives paraissent un peu jaunes, ces effets sont dus au pouvoir colorant du dinitrophénol. Un peu de diarrhée et, plus rarement, quelques coliques, dues à la susceptibilité individuelle au médicament, ne doivent pas alarmer davantage et sont aisément cor-

rigées par l'administration simultanée de craie préparée. Dans ce cas, l'élévation de température et les sueurs profuses font défaut.

Enfin, on peut noter quelques cas d'idiosyncrasie dus au noyau phénolique, comme on en observe avec la phénacétine, le gardénal, la résorcine. Anderson cite le cas d'une femme ayant suivi le traitement pendant 15 jours, le quinzième jour apparut une éruption ortiée avec quelques algies articulaires. Le tout avait disparu en cinq jours. Au cours de ces phénomènes que les auteurs américains qualifient d'« allergiques », il n'y eut aucun trouble des fonctions rénale, hépatique ou circulatoire.

Tainter, Stockton et Cutting ont également parmi 113 patients, constaté trois cas d'urticaire fugace, permettant par la suite la continuation du traitement.

Indications du traitement par l' α dinitrophénol

En tant qu'accélérateur des combustions cellulaires, le domaine thérapeutique de l' α dinitrophénol est, comme l'écrit le professeur Tainter, « plein de promesses ». Ce serait une erreur d'en faire uniquement le médicament de l'obésité.

Voici énumérées les applications dans le domaine thérapeutique dévolues jusqu'à ce jour à l' α dinitrophénol.

1° *Obésité*. — Toutes les obésités semblent justiciables de l' α dinitrophénol :

a) Rythme de l'amaigrissement : d'après une étude portant sur 16 malades, observés pendant deux mois de traitement, le taux hebdomadaire moyen de la chute du poids a été de 550 gr., soit 4 kg. 400 en deux mois. D'après le professeur Tainter, la chute du poids, sur 113 sujets, a varié de 700 à 1.400 grammes par semaine. Les grands obèses (au-dessus de 80 kg.) perdent jusqu'à 1.500 grammes pendant la première semaine.

b) Le pouls ne varie pas, ce qui différencie le dinitrophénol des extraits thyroïdiens.

c) Le métabolisme basal s'élève, mais de 10 à 20% seulement avec les doses ordinaires.

d) La tension artérielle reste inchangée chez les sujets normaux. Le professeur Tainter a observé, chez les hypertendus, une chute de tension parallèle à la chute du poids, et nous-même, dans nos observations IV et X, avons signalé une semblable baisse de la tension artérielle.

e) Dans les urines, il n'apparaît ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline, et même, pour Tainter, les albuminuries légères des obèses disparaissent.

f) Dans le sang, pas d'augmentation de l'azotémie, de l'azote résiduel et de l'indice biliaire plasmatique.

Donc, il y a confirmation de la thèse des physiologistes sur l'action purement cellulaire de l' α dinitrophénol et sur le fait qu'aucune perturbation viscérale ne se produit aux doses thérapeutiques.

2° Les observations cliniques, du plus haut intérêt, montrent encore l'efficacité de l' α dinitrophénol dans les cas suivants :

a) La *cellulite douloureuse*, fréquente chez les obèses, disparaît par le traitement.

b) Les *migraines ou céphalées à type non migraineux*, fréquentes chez ces malades, se calment rapidement.

c) Les *troubles de la circulation de retour*, avec œdème véséral sont également améliorés.

d) Les *règles* réapparaissent chez certaines grandes obèses aménorrhéiques (observations VII et XI).

e) Dans les *hypothyroïdies, les hypométabolismes des adolescents*, avec *acrocyanose* et *frilosité*, l' α dinitrophénol agit un peu comme l'extrait thyroïdien. Il ne peut remplacer complètement ce dernier que dans les petites insuffisances glandulaires.

f) L' α dinitrophénol agit comme *synergique* de l'*opothérapie* thyroïdienne dans le *myxoedème*.

g) Dans le domaine des *ralentissements de la nutrition*, le champ d'action de l' α dinitrophénol est des plus vastes. Comme le déclare le professeur Marcel Labbé : « Les divers troubles de la nutrition, le *diabète*, la *goutte*, la *lithiase rénale*, la *lithiase biliaire*, la *migraine*, l'*asthme*, les *états rhumatoïdes*, et tous les accidents qui sont ordinairement rattachés à l'*arthritisme* s'observent fréquemment chez les obèses. Bouchard, Landouzy ont établi indiscutablement les relations étroites qui existent entre les membres de la famille arthritique. »

h) Les *troubles génitaux*, l'impuissance que l'on voit fréquemment apparaître chez les obèses sont heureusement influencés par l'usage de l' α dinitrophénol (observation XIII).

i) Le dinitrophénol fut administré par deux médecins belges,

G. Vermeyley et J. Heernu, à des sujets atteints de *mélancolie*. Ces malades furent nettement améliorés. C'est également ce que nous avons remarqué chez notre malade faisant l'objet de notre observation VIII.

j) Enfin, A. R. Salmon a montré que dans les *gastonévroses avec anorexie*, le dinitrophénol exerce également une action bien-faisante.

Contre-indication. — L' α dinitrophénol doit être formellement proscrit chez tous ceux qui manifestent une insuffisance rénale ou hépatique plus ou moins accentuée, donc aussi chez les diabétiques et les albuminuriques (exception faite pour les albuminuries légères des obèses), chez les alcooliques, les paludéens, les tuberculeux, les rhumatisants chroniques et les morphomanes.

OBSERVATIONS

Nous croyons intéressant de reproduire tout d'abord quelques observations publiées par le D^r A. Danès, ancien chef de clinique médicale, dans le Journal des Sciences Médicales de Lille :

OBSERVATION I

Femme de 45 ans. Taille : 1 m. 60 ; poids : 85 kilos. Sédentaire, bon appétit habituel, bien réglée, quatre enfants bien portants.

Voudrait maigrir par coquetterie et parce que depuis quelques mois elle est facilement essoufflée.

A employé à plusieurs reprises l'extrait thyroïdien qui, à faibles doses (0.05) ne produisait aucun effet, et qui, à doses plus fortes (0.20) provoquait l'insomnie.

Tension : 14—6 (Vaquez). Examen clinique négatif. Urine : Ni sucre, ni albumine. Urée sanguine à jeun : 0.20 0/00.

Le traitement par le Dinitrophénol est institué :

100 m/mgr. par jour, pendant les sept premiers jours : résultat nul ; les jours suivants : 250 m/mgr. pendant quinze jours : poids, 82 kilos après huit jours de repos, traitement identique. Amaigrissement régulier sans incident de 1.000 à 1.500 grammes par semaine. En cours de traitement : Urée, 0,23 0/00.

Après trois mois de traitement : poids, 68 kilos.

OBSERVATION II

Homme de 40 ans, 1 m. 70, 90 kilos, sédentaire, gros mangeur, se plaint de somnolence post-prandiale et d'essoufflement facile.

Examen négatif.

Tension : 15—8 (Vaquez). Urine : ni sucre, ni albumine. Urée : 0,18. M.B. : +5%.

Traitement par Dinitrophénol :

Première semaine : 150 m/mgr. pro die : résultat nul.

Deuxième semaine : 300 m/mgr. pro die : poids inchangé.

Troisième semaine : 300 m/mgr. : amaigrissement de 1.200 grammes.

Quatrième semaine : 300 m/mgr. : amaigrissement de 1.200 grammes.

Un métabolisme basal pratiqué à ce moment, 4 heures après l'ingestion de 300 m/mgr. de Dinitrophénol, montre une augmentation de +50%.

Le traitement est continué sans incident à la dose de 270 m/mgr. ;

il est arrêté quand le poids atteint 75 kilos, soit un amaigrissement de 15 kilos en 3 mois 1/2.

Un dernier métabolisme basal est pratiqué une semaine après l'arrêt du traitement : +7%.

OBSERVATION III

Femme de 35 ans, 1 m. 62, 73 kilos, réglée irrégulièrement. Deux enfants bien portants. Supporte bien son obésité relative ; voudrait maigrir ; dit ne manger que très modérément.

Examen clinique négatif. Urine : ni sucre, ni albumine. Urée sanguine : 0,28. M.B. : 4%.

Traitement par le Dinitrophénol :

Première semaine : 120 m/mgr., amaigrissement de 200 gr.

Deuxième semaine : 200 m/mgr., amaigrissement de 1.000 gr.

Troisième semaine : 150 m/mgr., amaigrissement de 1.000 gr.

Quatrième semaine : 150 m/mgr., amaigrissement de 1.000 gr.

M.B. : +27%.

Arrêt du traitement après amaigrissement de 8 kilos en trois mois.

M.B. quinze jours après l'arrêt de la médication : +2%.

OBSERVATION IV

Homme de 35 ans, 83 kilos, 1 m. 70.

Examen clinique négatif, sauf tension : 20—11. Urines : ni sucre, ni albumine. M.B. : +8%. Urée sanguine : 0,30 0/00.

Amaigrissement régulier sans incident de 10 kilos en 3 mois.

M.B. au cours du traitement : +25%.

T.A. à la fin du traitement : 17—10.

OBSERVATION V

Femme de 46 ans, 85 kilos, 1 m. 65.

Normalement réglée. Trois enfants bien portants.

T.A. : 16—9. Examen clinique négatif. Urines normales. M.B. : +6%.

Amaigrissement de 15 kilos en 5 mois, sans autre incident qu'un prurit sans éruption.

M.B. au cours du traitement : +23%.

M.B. huit jours après l'arrêt du traitement : —3%.

OBSERVATION VI

Femme de 40 ans, 1 m. 65, 75 kilos, bien réglée, deux enfants bien portants.

Urines normales. M.B. : +4%.

Traitement par Dinitrophénol :

Première semaine : 120 m/mgr., avec amaigrissement de 200 gr.

Deuxième semaine : 210 m/mgr., avec amaigrissement de 1.500 gr.

Troisième semaine : 150 m/mgr., avec amaigrissement de 1.000 gr.

Quatrième semaine : 150 m/mgr., avec amaigrissement de 1.000 gr.

Nouvelle mesure du M.B., deux heures après l'ingestion de 150 m/mgr. : +30%.

Le traitement est continué sans autre incident que quelques sueurs; on obtient un amaigrissement de 8 kilos en 3 mois.

Quinze jours après l'arrêt de la médication, le poids est de 65 kilos. Le M.B. est à +1%.

Voici une observation publiée dans « Los Progresos de la Clinica » (Madrid) par le Dr Manuel Fuentes :

OBSERVATION VII

Elvire M., 31 ans, fille de père obèse et alcoolique, dit avoir toujours été grosse, mais surtout depuis l'âge de 12 ans. Actuellement, obésité généralisée énorme. Poids, 105 kilos ; taille, 1 m. 52.

L'examen ne révèle rien d'anormal, sauf sa polysarcie. Pas d'amas de graisse, qui est distribuée régulièrement, peut-être un peu abondante aux cuisses et aux jambes. Aménorrhée depuis quelques mois. La menstruation a d'ailleurs toujours été très irrégulière avec dysménorrhée et de longues périodes d'aménorrhée. Cependant les caractères sexuels secondaires sont bien marqués. Elle accuse toutefois de la frigidité.

Diagnostic : obésité endogène, hypoovarienne et certainement hypophysaire.

Elle s'est soumise volontiers depuis plusieurs mois à un traitement : régime diététique de 1600 à 1700 calories, exercice modéré, diurétiques. Régime bien toléré, mais aucune réduction de poids satisfaisante.

Ensuite, nous la traitons avec de la thyroïde pendant une saison, puis une autre avec de la lipolysine féminine, obtenant une réduction de poids appréciable et le rétablissement des règles d'une façon presque régulière.

Mais la malade se fatigue de ce traitement long et pénible. Ayant eu connaissance du nouveau produit dinitra qui nous paraît de facile application, nous proposons son emploi qui est accepté. Elle pesait alors 92 kilos.

Nous commençons en tâtant la tolérance avec 2 granules et augmentant d'un par jour jusqu'à arriver à en donner 8 en une seule fois pendant les deux mois qu'elle suit ce traitement.

Le résultat a été magnifique : en premier lieu, nous n'avons pas noté le plus léger symptôme d'intolérance, que nous avons surveillée attentivement. Ensuite, l'effet du médicament a été d'une régularité quasi mathématique : le poids a diminué chaque semaine d'une manière parfaitement régulière : 1000 à 1300 grammes, chiffre plus élevé que ce que nous espérions, s'il est bien vrai que la malade a suivi exactement le régime que nous lui avions prescrit.

Actuellement, elle pèse 82 kilos, les règles sont rétablies en durée et en quantité presque normales, chose qui n'était pas arrivée depuis de nombreuses années.

D'autres auteurs ont obtenu des résultats d'une ampleur impressionnante : Markowitz, dans sa communication à l'Académie de Médecine de Toronto du 9 octobre 1934, basée sur 90 cas d'obésité traités par le dinitrophénol durant une période de 16 mois, cite entre autres l'observation suivante :

OBSERVATION VIII

Madame X., 41 ans, me consulte le 16 octobre 1933, se plaignant d'obésité grave. Elle a une taille de 1 m. 55 et pèse 116 kilos. Elle a 3 enfants. Il y a 20 ans à l'époque de son mariage son poids était de 54 kilos. Après chaque enfant, elle a engraisé de 22 kilos environ. Elle prétend avoir essayé divers régimes qui furent sans résultats ou qu'il lui a été impossible de continuer. A part une exception, les périodes menstruelles se sont succédé normalement. Pression artérielle normale, et, s'il faut donner crédit à ses affirmations, elle ne mange pas trop.

Elle fut mise au dinitrophénol à la dose journalière de 300 m/mgr. Bien que cette dose ait été faible (2.7 m/mgr. par kilo), le résultat fut une perte de 1 kg. 350 en une semaine. La dose fut maintenue pendant un mois. La malade prétendit avoir continuellement chaud, mais à part cela ne se plaignit aucunement. La dose fut augmentée à 6 m/mgr. par kilo.

Le 11 décembre, elle avait perdu 12 kilos. Le 18 janvier, elle avait perdu 18 kilos ; cinq semaines plus tard, la perte totale de poids atteignait 25 kg 500 et elle pesait 90 kilos. Le 14 mai, elle pesait 82 kilos et le 16 août, 76 kilos, accusant une perte de poids de 40 kilos environ.

Au cours du traitement l'apparence générale de la malade aussi bien que sa mentalité ont subi une modification. Précédemment, elle avait une apparence grossière, rude et était très susceptible à propos de sa physionomie déformée. Après une perte de poids de 40 kilos, elle était méconnaissable pour beaucoup de ses amis. Sa peau paraissait avoir rajeuni. Elle était plus heureuse et se sentait mieux d'une façon générale.

En vue d'une sécurité complète le dinitrophénol fut arrêté pour deux semaines et la malade fut mise à un régime de 2000 calories avec instructions de prendre autant d'exercice que possible. A cette époque, l'épreuve de Van den Berg était normale. Le 1^{er} octobre, elle avait gagné 1 kg. 500 et le traitement fut repris.

Voici parmi les observations que nous avons pu recueillir celles qui nous ont paru les plus intéressantes :

OBSERVATION IX

Mme Sab., 39 ans, pèse 91 kilos pour une taille de 1 m. 62. Elle vient consulter pour arythmie et insomnie. Questionnée, elle finit par avouer qu'elle prend depuis deux mois, sans avis médical, une spécialité à base d'extrait thyroïdien, qui est la cause évidente de ces désordres. Son poids n'a diminué que de 200 gr.

T. A. : 15 - 7. Ni sucre ni albumine dans les urines. Bon état général, appétit normal.

Nous prescrivons de cesser la thyroïde, et d'observer un régime réduit à 1500 calories.

Trois semaines plus tard : l'arythmie a complètement disparu, le sommeil est plus régulier. L'amaigrissement est de 700 gr. Le régime n'a été suivi qu'irrégulièrement, et nous sommes fondés à penser qu'il ne sera pas mieux observé par la suite.

Nous prescrivons le dinitrophénol à la dose de 2 comprimés de 25 milligr. le premier jour, 3 le second, 4 le troisième, et ainsi de suite jusqu'à 9 comprimés par jour.

La première semaine : aucun incident, poids inchangé.

La deuxième — : perte de 300 gr. La malade se plaint de transpirer abondamment, surtout la nuit. Nous réduisons la dose quotidienne à 7 comprimés.

La troisième — : les sueurs ont disparu, amaigriss. 1.100 gr.

La quatrième — : aucun incident. — 1.000 gr.

La cinquième — : — 1.400 gr.

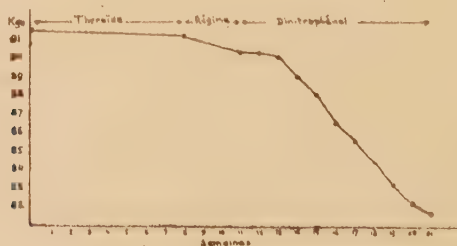
La sixième — : — 900 gr.

La septième — : — 1.200 gr.

La huitième — : — 1.200 gr.

La neuvième — : — 1.000 gr.

La dixième — : — 600 gr.



Le traitement est actuellement suspendu. L'amaigrissement total a été de 9.400 gr., sans aucun trouble. La malade est en observation pour trois semaines. Le traitement sera repris s'il y a lieu.

OBSERVATION X

M. Pon., 66 ans, poids 108 kilos, taille 1 m. 78. T. A. : 23 - 14 : gros mangeur, candidat à l'hémorragie cérébrale, répugne à tout régime, aussi bien pour son obésité que sa tension artérielle.

Traitement commencé le 10 octobre 1934 : 100 milligr. de dinitrophénol, dose quotidienne portée progressivement à 250 milligr.

Le 16 octobre, apparaît une éruption urticarienne sur les bras, la poitrine et le cou. Traitement interrompu. L'urticaire disparaît en quelques jours.

Malgré l'appréhension du patient, le traitement est repris le 28 octobre, à la dose de 25 milligr. pendant 3 jours, puis 50 milligr. pendant 3 jours, puis 75 milligr. etc. en augmentant de 25 milligr. tous les trois jours, jusqu'à la dose de 200 milligr., atteinte le 18 novembre, sans nouvelle éruption. Le poids est de 109 kilos, donc aucune perte de poids. Cependant le patient se sent plus alerte et « rajeuni ». C'est de sa propre volonté qu'il continue le traitement.

Revu le 20 février, soit treize semaines plus tard. Traitement poursuivi aux mêmes doses sans interruption. Aucun incident. Mais le poids est de 94 kilos et la T. A. : 20 - 11.

15 jours sans dinitrophénol :

6 mars : Poids 94.600. T.A. : 21-12. Le traitement est repris.

15 mai : Poids 85.500. T.A. : 17-9.

Ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline pendant toute la durée du traitement.

En sept mois, la perte de poids a donc été de 22 kgs 500 et l'hypertension très améliorée. Résultat d'autant plus intéressant qu'il a été obtenu *sans aucun régime*.

OBSERVATION XI

Mlle Che., obèse aménorrhéique de 28 ans, mesure 1 m. 58 et pèse 75 kg. 500. Se drogue depuis deux ans. L'opothérapie n'a donné aucun résultat. L'iode a déclenché des troubles gastriques, des pilules d'extrait de fucus n'ont eu d'autre effet que de lui faire gagner 3 kilos. Légèrement déprimée, asthénique. Peu d'appétit.

Le traitement par le dinitrophénol est commencé par 4 comprimés par jour, puis 5, 6 et 7 comprimés. Aucune réaction, mais les règles sont plus abondantes. Le traitement est prolongé pendant 3 mois à la même dose. Le cycle menstruel est redevenu normal, le poids est descendu à 64 kgs 900, le moral est excellent, la vitalité plus grande.

Un mois après la cessation du traitement, le poids est encore descendu (63 kgs 600).

Deux mois plus tard, le poids est stationnaire, les améliorations fonctionnelles semblent acquises. Les urines sont restées constamment normales.

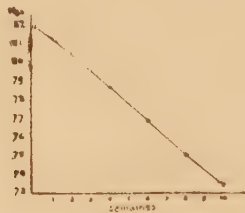
OBSERVATION XII

Mme Zim., 43 ans, taille 1 m. 66, poids 82 kilos. Essoufflement, tachycardie, rien au foie, urines normales.

A réduit spontanément son régime alimentaire : Poids stationnaire depuis 10 mois.

Traitement : doses progressives de dinitrophénol de 2 à 8 comprimés à 0 gr. 025 par jour.

La première semaine, quelques troubles intestinaux : prévenue, Mme Z. ne s'en inquiète pas.



Après quinze jours : Poids = 80. 600

Deuxième quinzaine : — = 78. 700

Troisième — : — = 76. 900

Quatrième — : — = 75. 000

Cinquième — : — = 73. 400

La cure est arrêtée. En deux mois et demi, le poids est descendu *très régulièrement* de 8 kgs 600. Ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline pendant la durée du traitement. L'essoufflement à l'effort et le rythme cardiaque sont nettement améliorés.

OBSERVATION XIII

M. Leg., 32 ans, comptable, pèse 97 kilos et mesure 1 m. 70. Sédentaire, aucun goût pour l'exercice physique, s'alarme d'une asthénie sexuelle progressive.

Le dinitrophénol, administré à la dose de 9 comprimés par jour pendant trois mois, sans aucun incident si ce n'est quelques transpirations, a ramené le poids à 89 kilos.

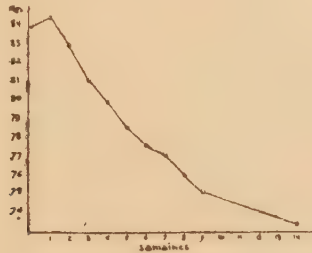
Après un mois d'interruption, le poids ayant tendance à remonter, une cure d'entretien a été instituée, à la dose de 4 comprimés par jour et se poursuit depuis six mois sans interruption. Le poids actuel est de 85 kilos. En dix mois, la chute totale est de 12 kilos, donc assez lente, mais le malade se déclare, avec satisfaction, « ragaillardisé »...

OBSERVATION XIV

Mme Bou., 50 ans, 1 m. 60, 84 kilos. Etat général excellent, bon appétit : ni sucre ni albumine dans les urines. Veut maigrir par souci d'élégance.

Dinitrophénol, avec exhortations à observer un régime légèrement restrictif.

1 ^{re} semaine	4 comprimés par jour, aucun incident.	Poids	84.500
2 ^e	8		82.900
3 ^e	La dose a été portée à 10 comprimés par jour. Poids 81 kgs, mais la malade a eu des sueurs.		
4 ^e	8 comprimés par jour.	Poids	79.800
5 ^e	8		78.500
6 ^e	7		77.600
7 ^e	7		77. —
8 ^e	7		75.900
9 ^e	7		75. —



La cure est interrompue par une forte grippe (épidémie familiale) et n'a pas encore été reprise, poids actuel 73 kilos. Bon état général. Ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline dans les urines pendant toute la durée du traitement.

CONCLUSIONS

Il ressort de notre étude :

1° Que l'Alpha-Dinitrophénol 1.2.4. est un accélérateur puissant des combustions cellulaires, qui trouve son emploi en thérapeutique dans le traitement de l'obésité et des troubles dus au ralentissement de la nutrition.

2° C'est un médicament de maniement assez facile, puisqu'il faut administrer au moins dix fois la dose utilisée en thérapeutique pour atteindre le seuil des accidents mortels, dont certains cas ont été mentionnés chez des personnes ayant largement dépassé ces doses.

3° L' α dinitrophénol 1.2.4. élève le métabolisme basal, mais, le traitement interrompu, celui-ci revient très rapidement à la normale, ce qui est dû à son élimination rapide : en effet, dans les cas d'intoxication, on ne retrouve plus trace d'aminonitrophénol dans les urines trois jours après l'ingestion du produit.

4° Il ne donne lieu à aucun trouble cardio-vasculaire, contrairement aux préparations thyroïdiennes.

5° Il n'a pas d'action réductrice sur l'hémoglobine.

6° Ni le foie, ni les reins ne paraissent être entravés dans leur fonctionnement par l'usage de l' α dinitrophénol 1.2.4., du moins aux doses thérapeutiques indiquées.

7° On peut voir survenir au cours du traitement des éruptions urticariennes, une teinte sub-ictérique des téguments, teinte due au pouvoir colorant du dinitrophénol, de la diarrhée, qui sont de petits accidents qui ne doivent pas être un obstacle à la reprise du traitement par doses progressives, après disparition des incidents précités.

8° L'Alpha-Dinitrophénol 1.2.4. doit s'administrer à la dose quotidienne de 25 milligrammes par 10 kilogrammes de poids corporel. A cette dose thérapeutique, son usage est sans danger, à condition que les sujets soumis au traitement soient exempts

de lésions hépatiques ou rénales. Il importera donc d'étudier le fonctionnement de ces organes chez les malades que l'on veut traiter par le dinitrophénol. Le traitement doit, du reste, demeurer toujours sous le contrôle médical.

9° L'Alpha-Dinitrophénol 1.2.4. est un produit d'utilisation encore toute récente, mais qui nous paraît mériter de prendre place, dès maintenant, dans l'arsenal de la thérapeutique.

Vu, le Doyen :

Vu, le Président de Thèse :

G. ROUSSY

M. LÉPER.

Vu et permis d'imprimer

pour le Recteur de l'Académie de Paris :

l'Inspecteur de l'Académie,

A. THYBAUT.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON, REED et EMERSON. - Toxicité de l' α dinitrophénol (*The J. of the Amer. Med. Assoc.* n° 14. 30 sept. 1933).
- Et. BARRAL. — Acide picrique et simulation d'ictère (*Annales des falsifications*, Juin, Juillet 1916).
- R. CAHEN. — Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale à la morphine (*R. C. Soc. Fr. d'imprimerie et d'éditions*, Paris, Corbeil. 1935).
- R. CAHEN. — Action comparée des agents pyrétogènes chez le lapin normal et chez le lapin accoutumé à la morphine (*C. R. Soc. de Biol.* 1934. 115).
- Th. CAHN et J. HOUGET. — Le métabolisme des glucides, lipides et protides au cours d'hyperthermies (*C. R. Soc. de Biol.* CXIII. 1933).
- COURDOUAN. — Un accélérateur des combustions cellulaires : la nitrophénine. (*Progrès méd.* 14 oct. 1933).
- COURDOUAN. — La nitrophénine en pratique courante (*Progrès méd.* N° 1. 6 janvier 1934).
- CUTTING et TAINTER. — Actions métaboliques du dinitrophénol (*The J. of the Amer. Med. Assoc.* T. CI. N° 27. 30 déc. 1933).
- W. C. CUTTING et N. L. TAINTER. — Action of dinitrophenol (*Proc. soc. exper. biol. et med.* 29 : 1268-1269. June 1932).
- W. C. CUTTING, H. G. MEHRTENS et N. L. TAINTER. — Actions and uses of dinitrophenol promising metabolic applications (*The J. of the Amer. Med. Assoc.* Vol. 101. N° 3. 1933).
- A. DANES. — Le traitement de l'obésité par le dinitrophénol (*Journal des Sciences Médicales de Lille*, N° 16, 21 avril 1935).
- H. DINTENFASS. — Ear complication from dinitrophenol medication (*J. A. M. A.* 102. 838 ; March 17. 1934).
- DODDS et GREVILLE. — Action du dinitrophénol sur le métabolisme humoral (*The Lancet* N° 5765. 24 février 1934).
- D^r DUPUY. — L' α dinitrophénol, médicament direct de l'obésité (*Journal des Praticiens*. 15 novembre 1933).

- E. EHRENFEST et E. ROUZAIN. — Effect of dinitrophenol on oxydation of tissues (*Prog. soc. exp. Biol. et méd.* 31 : 318-319, décembre 1933).
- E. EISNER. — Skin diseases from industrial material containing dinitrophenol (*Zentralbl. f. Gewerbehyg* 9 : 81-86, Avril 1932).
- Manuel FUENTES. — Tratamiento de un caso de obesidad (*Los Progressos de la Clinica*, N° 277, Janvier 1935).
- Marcel FROIS. — La santé et le travail des femmes (*Publ. de la dotation Carnegie pour la paix internationale*, 1922. p. 15, 87-95, 98-99, 143).
- J. GEORGESCU. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. (thermol), la teneur des urines en acide glycuronique après injections de dinitrophénol 1.2.4. (*Ann. de physiol.* 8. 122-126. 1932).
- M. GUERBET. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. (thermol), caractères analytiques du dinitrophénol et de ses dérivés. Applications à la recherche de ces corps dans les urines, les organes, le sang (*Ann. de Physiol.* 8. 92-116. 1932).
- GUERBET. — L'expertise chimique dans le cas d'intoxication par le dinitrophénol.
- M. GUERBET et MAYER. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. (thermol), présence du dinitrophénol 1.2.4. et de ses dérivés dans les organes et les liquides de l'organisme au cours de l'intoxication (*Ann. de Physiol.* 8. 117-121. 1932).
- V. E. HALL, C. A. BROW et MM. SALIGRUN. — Dinitrophenol hyperglycemia its in dependance of asphyxia (*P. S. E. et M.* 31 : 380-382. Décembre 1933).
- C. HEYMANS et H. CASIER. — Nouveaux nitrodérivés, stimulants spécifiques du métabolisme cellulaire (*Soc. Belge de Biol.* Séance du 27 janvier 1934).
- P. N. LEECH. — α dinitrophénol (*Prel. Report of the council on Pharmacy and Chemistry J. A. M. A.* 1933).
- H. LUNDEN. — Phenol and nitrophenol as acid (*Ztsch. f. phys. chem.* Leipzig 1910. LXX. 249-255).
- L. URTZ et G. BAUME. — Action du dinitrophénol sur l'organisme vivant. Sa caractérisation urologique et toxicologique (Paris 1917 in-8°. *Extr. du Bull. de Sc. pharmacolog.* 1917 N° 5-6, mai-juin).
- LE MITHOUARD. — Recherches sur l'élimination des dérivés picriques dans les urines (*Paris médical*, 13 nov. 1915).
- H. MAGNE, A. MAYER, L. PLANTEFOL. — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1.2.4. (thermol). Caractères généraux de l'intoxication par le dinitrophénol (*Ann. de physiol.* 8 : 1-50, 1932).

- H. MAGNE, A. MAYER, P. PLANTEFOL. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. (thermol). Quelques retentissements de l'intoxication mortelle, par le dinitrophénol 1.2.4. sur les phénomènes généraux de la nutrition. Action sur les réserves de glucides (*Ann. de physiol.* 8 : 51-69. 1932).
- H. MAGNE, A. MAYER, L. PLANTEFOL. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. (thermol). L'intoxication non mortelle et l'intoxication chronique par le dinitrophénol 1.2.4. Accoutumance au dinitrophénol (*Ann. de physiol.* 8 : 70-91. 1932).
- H. MAGNE, A. MAYER, P. PLANTEFOL. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. (thermol). Action pharmacologique des différents phénols nitrés. Comparaison de l'intoxication par le dinitrophénol 1.2.4. avec celles que provoquent les autres phénols nitrés (*Ann. de Physiol.* 8 : 158-175. 1932).
- MARKOWITZ. — (*Bulletin de l'Académie de Médecine de Toronto.* Vol. VIII. Janvier 1935).
- A. MAYER. — Conférence pour l'étude de la toxicité des explosifs. Etudes sur les intoxications par le dinitrophénol. (*Impr. Nationale.* Novembre 1917).
- A. MAYER et E. VLES. — Etudes sur l'action pharmacologique du dinitrophénol 1.2.4. et des phénols nitrés. Action des phénols nitrés sur l'hémoglobine (*Ann. de Physiol.* 8 : 176-194. 1932).
- A. MAYER. — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1.2.4. (*Ann. de Physiol.* N° 1. 1932).
- MASSERMANN et GOLDSMITH. — Dinitrophénol. Action thérapeutique et toxique dans certains types d'hypoactivité psychobiologique (*The L. of the A. M. A.* N° 7, 17 février 1934).
- J. H. MASSERMANN et H. GOLDSMITH. -- Dinitrophénol, its therapeutic and toxic actions in certain types of psychologic under activity (*J. A. M. A.* 102 : 523-525. Février 17. 1934).
- E. MUNTWYLER. -- Effect of dinitrophenol on oxygen uptake of rat tissue (*Proc. soc. exper. Biol. et Med.* 31 : 621-622. Février 1934).
- L. PLANTEFOL. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1.2.4. (thermol). Action du dinitrophénol 1.2.4. sur la respiration des cellules et tissus végétaux (*Ann. de physiol.* 8 : 127-165. 1932).
- L. PLANTEFOL. — L'action du dinitrophénol 1.2.4. sur la respiration de levures (*Soc. de Biol.* 1933, N° 18. T. CXIII).
- J. M. RABINOVITCH et A. F. FOWLER. -- Dinitrophénol (*Canad. M. A. J.* 30 : 128-133. Février 1934).

- Mme L. RANDOIN et H. SIMONNET. — Action comparée du dinitrophénol 1.2.4. sur thermogénèse de pigeons privés de vitamines B, de pigeons recevant un excès de glucides et de pigeons inanitiés normaux (*Bull. soc. chim. biol.* 14 : 993-1010. Juillet-août, 1932).
- RENARD, LEVY, DERRIEN. — (*Réunion des médecins de la 4^e armée*).
- Etienne RIVIEREZ. — Contribution à l'étude de l'alpha-dinitrophénol 1.2.4. (Thèse de Doctorat en médecine. Paris 1935.)
- R. RIVOIRE. — Le dinitrophénol (*Presse médicale*. 12 mai 1934).
- F. ROTHEA. — Rapport sur l'emploi du soufre dans les intoxications par le dinitrophénol (*Direction du Service de Santé de la 14^e Région*. 1917).
- A. R. SALMON. — Le dinitrophénol en thérapeutique. *Presse médicale*, n° 18, p. 341. 2 mars 1935.
- C. R. SIVADJIAN. — *Société de biologie*, novembre 1933.
- TAINTER. — Actions and uses of dinitrophenol promising metabolic applications (*The J. of the Amer. Med. Assoc.* 15 juillet 1933).
- VIEILLE (*commission présidée par*). — Etudes sur les intoxications par le dinitrophénol (*Rapp. dactylogr. ministère de l'Armement*. 1917).
- VLES F. — Spectrophotométrie ultra-violette des phénols nitrés (*C. R. Acad. des sc.* Paris 1920. CLXX, 1242-1245).
- G. VERMEYLEN et J. HEERNU. — Le traitement des états dépressifs par le dinitrophénol (*Soc. de Méd. mentale de Belgique*, séance du 24 novembre 1934).

